



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**JUVENİL DİYABETLİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN
ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE BOZUCU ETKİLERİ**

Halit DİRİL

DOKTORA TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI

GAZİANTEP

2022



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**JUVENİL DİYABETLİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN
ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE BOZUCU ETKİLERİ**

Halit DİRİL

DOKTORA TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI

GAZİANTEP

2022

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

JUVENİL DİYABETLİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN ENDOKRİN
SİSTEM ÜZERİNE BOZUCU ETKİLERİ

Halit DİRİL

Tez Savunma Tarihi: 27.12.2022

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN

Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERÇİ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

27/12/2022

İmza

Halit DİRİL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yardımcı ve yol gösterici olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ'ye,

Doktora eğitimimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, akademik bakış açısı kazandıran başta Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ olmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Eğitimim sırasında ve çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen, sabır ve hoşgörü ile bana yol gösteren ve tez izleme komitemde bulunan Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya, tez izleme komitesinde yer alarak fikirlerini paylaşan, eleştirileriyle bana yol gösteren Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN'a, tezimin klinik kısmında bana yardımcı olan Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN'a ve tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK ve Arş. Gör. Dr. Selahattin AYDEMİR'e

Deneyisel çalışmalarımnda bana yardımcı olan, bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım Ar. Gör. Dr. Hasan ULUSAL'a ve Anabilim Dalı sekreterimiz Öznur Doğan BARIŞ başta olmak üzere tüm biyokimya laboratuvar personellerine,

Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. SEVAL KUL'a,

Maddi ve manevi fedakarlıklarla beni bugünlere getiren, her durumda desteklerini yanımda hissettiğim babama, anneme ve kardeşlerime,

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bana karşı her türlü hoşgörü ve sabrı gösteren kıymetli eşime ve çocuklarıma,

Tez çalışmamı TF. DT. 21. 26 numaralı proje ile destekleyen Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Halit DİRİL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Diyabetes Mellitus (DM) Tanımı ve Sınıflandırılması.....	6
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM).....	6
2.2.1. Etyoloji ve Patogenez.....	6
2.2.2. Patofizyolojisi.....	9
2.2.3. Epidemiyolojisi.....	10
2.2.4. Klinik Bulgular.....	11
2.2.5. Tanı.....	12
2.2.6. Tedavi.....	15
2.3. Endokrin Bozucu Kimyasallar (EBK).....	16
2.3.1. Endokrin Bozucu Kimyasalların Fizyolojik Etkileri.....	17

2.3.2. Endokrin Bozucu Kimyasalların Organizma Üzerindeki Etkilerini Değiştirebilen Faktörler.....	18
2.3.3. Endokrin Bozucu Kimyasalların Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri.....	19
2.3.4. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Tiroid Fonksiyonları.....	19
2.3.5. Endokrin Bozucu Kimyasalların İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	20
2.3.6. Endokrin Bozucu kimyasallar ve Obezite, Diyabetes Mellitus, Metabolik Sendrom.....	21
2.4. Bisfenol A (BPA).....	24
2.4.1. Bisfenol A Etkilenim Yolları.....	25
2.4.2. Bisfenol A'nın Metabolizması	28
2.4.3. Bisfenol A'nın Organizmadaki Etkileri.....	28
2.4.4. Bisfenol A ve Tiroid Hormonları.....	31
2.4.5. Bisfenol A ve Diyabet.....	31
2.5. Apelin (APLN/AP).....	33
2.5.1. Apelin Yapısı.....	34
2.5.2. Apelin ve APJ Reseptörünün Ekspresyonu.....	35
2.5.3. Apelinin Fonksiyonu.....	35
2.5.4. Apelin, İnsülin ve Diyabet.....	36

3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları Seçimi.....	38
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	39
3.2. Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi.....	39
3.2.1. Materyallerin Toplanması.....	39
3.2.2. Biyokimyasal Değerlendirme.....	39
3.2.3. Bisfenol A Ölçümü.....	40
3.2.4. Apelin Ölçümü.....	40
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	41
4. BULGULAR	42
4.1. Demografik Özellikler.....	42
4.2. Bisfenol A.....	43
4.3. Tiroid Hormonları.....	45
4.4. Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti-TPO) ve Tiroglobulin Antikor (Anti-TG).....	46
4.5. Apelin.....	47
4.6. Lipit Profili.....	47
4.7. C-peptid.....	50
4.8. Hemoglobin A1c.....	51

4.9. Hastalarda BPA ile Demografik ve Klinik Değişkenler Arasındaki İlişki.....	51
4.10. Korelasyon Analizi.....	52
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66
8. ÖZGEÇMİŞ.....	85
9. EKLER.....	86
9. 1. Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	86

SİMGE ve KISALTMALAR

ACE2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
Anti-TG	Tiroglobulin antikor
Anti-TPO	Tiroid peroksidaz antikor
APG	Açlık plazma glukozu
APLN/AP	Apelin
APLNR/APJ	Apelin reseptörü
BMI	Vücut kitle indeksi
BPA	Bisfenol A
BPAG	Bisfenol A glukronit
BPAS	Bisfenol A sülfat
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CLIA	Kemilüminesans immunoassay
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DDT	Diklorodifeniltrikloroetan
DEHP	Di (2-etilheksil) ftalat
DIAMOND	Diabetes Mondiale
DKA	Diyabetik ketoasidoz

DM	Diyabetes mellitus
EBK	Endokrin bozucu kimyasallar
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPA	ABD Çevre Koruma Ajansı
ER	Östrojen reseptörü
ERK1/2	Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar
EURODIAB	Avrupa Diyabet Çalışma Grubu
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GAD65A	Glutamik asit dekarboksilaz antikor
GH	Büyüme hormonu
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPR30	G proteini bağlı reseptör 30
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HDL-kolesterol	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HDPE	Yüksek yoğunluklu polietilen
HLA	İnsan lökosit antijeni
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografi
HSA	İnsan serum albümini
IAA	İnsülin otoantikoru

ICA	Adacık hücre antikorı
ICA512A	Transmembran protein tirozin fosfataz antikorı
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
KATP	ATP-duyarlı potasyum
LDL-kolesterol	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LDPE	Düşük yoğunluklu polietilen
LH	Luteinize edici hormon
MetS	Metabolik sendrom
MHC	Büyük doku uyumluk kompleksi
NeuroD1	Nörojenik diferansiyasyon faktörü 1
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NIS	Sodyum-İyodür simporter
NO	Nitrik oksit
NOD	Non-obez diyabetik
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PCB	Poliklorlu bifenil
PCOS	Polikistik over sendromu
PET	Polietilen tereftalat

PKG	Protein kinaz G
PP	Polipropilen
PS	Polistiren
PVC	Polivinil klorür
r	Korelasyon katsayısı
ROS	Reaktif oksijen türleri
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T1DM	Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	Tip 2 diyabetes mellitus
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
TCDD	2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin
TDI	Tolere edilebilir günlük alım miktarı
TNF- α	Tümör nekroz faktörü alfa
TR	Tiroid hormon reseptörü
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TTR	Transtiretin
UGT	Üridin 5'-difosfo glukuronil transferaz

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri.....	13
Tablo 2.2. Diyabet için artan risk kategorileri (prediyabet).....	14
Tablo 2.3. Tip 1 DM'nin aşamaları.....	15
Tablo 2.4. Paketlemede kullanılan plastiklerin geri dönüşüm kodları.....	27
Tablo 4.1. Grupların yaş ve BMI bakımından karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.2. Grupların cinsiyet ve yaş sınıfı bakımından karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.3. Gruplar arası TSH, serbest T3, serbest T4, HbA1c, C-peptid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Triglicerit, BPA ve apelin düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.4. Bisfenol A düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	44
Tablo 4.5. Serbest T3 düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	45
Tablo 4.6. Serbest T4 düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	46
Tablo 4.7. Grupların anti-TPO ve anti-TG pozitifliği bakımından karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.8. Apelin düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	47
Tablo 4.9. Total kolesterol düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	48
Tablo 4.10. LDL-kolesterol düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	48
Tablo 4.11. HDL-kolesterol düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	49
Tablo 4.12. Triglicerit düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	50
Tablo 4.13. C-peptid düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	50
Tablo 4.14. HbA1c düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu.....	51
Tablo 4.15. Hastalarda BPA ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki.....	52
Tablo 4.16. Tüm gruplarda BPA ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Bisfenol A'nın kimyasal yapısı.....	25
Şekil 2.2. Bisfenol A'nın glukuronidasyonu.....	28
Şekil 2.3. Bisfenol A'nın 17 β -estradiol ile yapısal benzerliği.....	29
Şekil 2.4. β -hücrelerinde BPA'nın etki mekanizması.....	32
Şekil 2.5. Doğal apelin ve apelin izoform yapısının amino asit dizisi.....	34
Şekil 4.1. Bisfenol A ve apelin arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği...	54

ÖZET

JUVENİL DİYABETLİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE BOZUCU ETKİLERİ

Halit DİRİL

Doktora Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI

Aralık 2022, 87 sayfa

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından hedeflendiği ve yok edildiği, yetersiz insülin sekresyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı yeni tanı konmuş T1DM'li çocuklarda serum BPA düzeylerinin endokrin sistem üzerine etkisinin diğer parametrelerle bir arada incelenmesi ve ayrıca apelinin sekresyonu üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmaya yeni T1DM tanısı konulmuş 0-18 yaş arası 74 hasta, bu hastaların 30 sağlıklı kardeşi ve 35 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 139 kişi dahil edildi. Gönüllülerden elde edilen örneklerden BPA, apelin, TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TG, anti-TPO, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, C-peptid ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. T1DM'li çocuklarda medyan serum BPA değerleri kardeşlerine ve sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Hastaların medyan serum apelin değerleri ise kardeşlerine ve sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Her üç grupta da BPA ile apelin arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptandı. Tiroid fonksiyonları açısından her üç grupta serum BPA ile TSH, serbest T3 ve serbest T4 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Tüm gruplarda BPA ile total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, C-peptid ve HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda BPA düzeyi ile anti-TG ve anti-TPO pozitif/negatif durumu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamız, T1DM'li çocuklarda BPA düzeylerinin daha yüksek, apelin düzeylerinin ise daha düşük olduğunu ve her ikisi arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu da BPA ve apelinin T1DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda, her üç grupta serum BPA düzeyi ile TSH, serbest T3 ve serbest T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemesi, BPA'nın T1DM'li çocukların tiroid fonksiyonları ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Apelin, Bisfenol A, Tip 1 Diyabet

ABSTRACT

DISRUPTIVE EFFECTS OF BISPHENOL A LEVELS ON ENDOCRINE SYSTEM IN CHILDREN WITH JUVENILE DIABETES

Halit DİRİL

PhD Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

December 2022, 87 pages

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease characterized by insufficient insulin secretion in which insulin-producing pancreatic beta cells are targeted and destroyed by the immune system. The aim of this study is to examine the effect of serum BPA levels on the endocrine system in combination with other parameters in children with newly diagnosed T1DM, and also to investigate the effect on apelin secretion. A total of 139 people, including 74 patients between the ages of 0-18 who were newly diagnosed with T1DM, 30 healthy siblings of these patients and 35 healthy children were included in the study. BPA, apelin, TSH, free T3, free T4, anti-TG, anti-TPO, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, C-peptide and HbA1c levels were measured from samples obtained from volunteers. Median serum BPA values were higher in children with newly diagnosed T1DM compared to their siblings and healthy children ($p<0,05$). The median serum apelin values of the patients were found to be lower than their siblings and healthy children ($p<0,05$). In all three groups, a moderate negative correlation was found between BPA and apelin. In terms of thyroid functions, no significant correlation was found between serum BPA and TSH, free T3 and, free T4 in all three groups ($p>0,05$). There was no significant correlation between BPA and total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, C-peptide and HbA1c in all groups ($p>0,05$). There was no significant difference between BPA level and positive/negative status of anti-TG and anti-TPO in the patient group ($p>0,05$). Our study showed that BPA levels were higher and apelin levels were lower in children with T1DM, and there was a negative relationship between BPA and apelin. This suggests that BPA and apelin may be associated with the development of T1DM. In addition, the absence of a statistically significant relationship between serum BPA levels and TSH, free T3 and free T4 in all three groups indicates that BPA is not associated with thyroid functions in children with T1DM.

Keywords: Apelin, Bisphenol A, Type 1 Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yirminci yüzyılda; nüfus, teknoloji ve üretim patlaması çevre kirliliğini de beraberinde getirmiştir. Kirlilik toprak, hava, su ve gıdalar aracılığıyla dünya geneline yayılmakta ve dünyadaki tüm çocuklar bu çevre koşullarından en fazla etkilenen grubu oluşturmaktadır. Kimyasal kirlilik bu yüzyılın ikinci yarısında artmıştır. Kimyasal madde üretimi, 1940'ta 1.3 milyar ton iken, 1980'de 320 milyar tona ulaşmış. İnsan ve hayvanların vücudunda sentetik kimyasal madde artıklarına rastlanabilmektedir. Çocukların sağlığı üzerinde bu maddelerin birçoğunun etkileri konusunda çok az bilgi mevcuttur. Potansiyel toksisite açısından bu kimyasalların %50'si test edilmemiştir. Birçoğunun yalnızca akut toksisitesi bilinmekte, düşük doz ve uzun süreli etkilenimin sağlığa etkileri hakkında çok az veri bulunmaktadır. Erişkin bireylere göre çocukların üzerinde çevre kirliliğinin olumsuz etkileri daha fazladır. Biyolojik, metabolik ve davranış açısından farklı olmaları çocukları olumsuz çevre etkilerine daha hassas kılar. Çevresel kirlleticilerin çocuklardaki etkileri erişkin bireylerden farklı olarak çoğu kez kalıcıdır. Çevre kirliliğinin, çocukluk çağındaki bazı hastalıkların görülme sıklığı değişikliklerindeki rolü üzerinde durulmaktadır (1). Son yıllarda, çevre kirliliğine sebep olan ve endokrin bozucular olarak bilinen kimyasallara maruz kalmanın birçok hastalık ve bozukluğa sebep olduğuyla ilgili yayınlar yayınlanmıştır (2).

Diyabet, çocuklarda ve ergenlerde teşhis edilen en yaygın kronik metabolik hastalıktır. Bulaşıcı olmasa da hastalık, Birleşmiş Milletler tarafından 21. yüzyılın salgını olarak kabul edilmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), çocukluk çağında gelişen en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Çocuklarda hastalığın görülme sıklığı dünya genelinde her yıl bilinmeyen nedenlerle %3 ila %5 oranında artmaktadır (3). Pek çok ülkeden güvenilir veri olmamasına rağmen dünyanın birçok yerinde T1DM, 18 yaş altı nüfusta en yaygın görülen kronik hastalıktır. Ülkeler arasında hastalığın görülme sıklığında önemli farklılıklar vardır; en düşük oranlar Çin ve Venezuela'dan (yılda 100.000 kişi başına 0.1) ve en yüksek oranlar Finlandiya ve Sardunya'dan (yılda 100.000 kişi başına 37) bildirilmiştir (4). T1DM insidansı tüm dünyada çocuklarda artmaktadır ve bu hızlı değişim sadece genetik yatkınlıkla açıklanamaz. Bunun yanında

Çevresel faktörlerin de diyabet gelişimi sürecinde tetikleyici rol oynayabildikleri görülmektedir. İkiz çalışmaları ve epidemiyolojik çalışmalar, çevresel faktörlerin otoimmüniteyi başlatarak ve/veya beta hücre yıkımına katkıda bulunarak T1DM gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir (5).

Bisfenol A (BPA), polikarbonat yapıllı plastiklerin üretiminde ve epoksi reçinelerinde yaygın bir şekilde kullanılan sentetik olarak üretilen kimyasal bir maddedir. Günlük yaşamda kullanılan biberonların, gıda paketlerinin, deterjanların, oyuncakların, gözlük camlarının ve su damacanalarının yapısında BPA bulunmakta ve kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Dayanıklı olmalarından dolayı özellikle plastik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan polikarbonatlardan salınan BPA, östrojen benzeri özellik göstermektedir. BPA, 2002’de Avrupa Birliği’nin yayımladığı endokrin bozucu kimyasallar hakkındaki raporunda yer alan 60 kimyasal maddeden biridir. Çevreye ve insan sağlığı üzerindeki zararları açıkça gösterilmiş olan BPA, ilk kez Kanada tarafından toksik olarak kabul edilmiş ve kullanımına yasak getirilmiştir. BPA’nın özellikle bebekler ve çocuklar başta olmak üzere tüm yaş gruplarında obeziteden kansere birçok hastalığa neden olabildiği ileri sürülmüştür (6). ABD’de yapılmış bir araştırmada, 6 ve daha üstü yaş grubundaki bireylerin %93’ünde ölçülebilir düzeyde BPA bulunmuştur. BPA kimyasalına maruz kalınması yaygın bir durum olduğundan, bu maddenin en ufak bir yan etkisinin dahi ciddi toplumsal sağlık sorunlarına yol açabilir (7).

Bisfenol A düzeyleri ile diyabet gelişimi arasında ilişkinin olduğu yapılan bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bu çalışmalar BPA maruziyetinin insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişimine katkıda bulunabileceğine dair bazı kanıtlar bulmuştur. Yapılan farklı çalışmalar BPA maruziyetinin pankreasın β -hücrelerini etkileyebileceğini ve bir T1DM hayvan modelinde insülit ve diyabet gelişimini hızlandıran otoimmüniteyi destekleyebileceğini bulmuştur (8).

Apelin, beyaz yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığı gibi çeşitli işlevleri olan adipokinlerden biridir. Diyabetes mellitusta önemli bir role sahiptir. Ayrıca insülin direncine göre konsantrasyonu değişir. Apelin salgılayan beyaz yağ dokusu bir endokrin organ olarak hareket ettiğinden, apelinin enerji metabolizması ve diyabet patogenezinde çok önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (9).

Literatürde BPA ile T1DM arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmamızda, T1DM'li çocuklarda serum BPA düzeylerinin endokrin sistem üzerine etkisinin diğer parametrelerle bir arada incelenmesi ve bu ilişkinin araştırılması ve ayrıca biyoaktif bir adipokin olan apelinin sekresyonu üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM) Tanımı ve Sınıflandırılması

Diyabetes mellitus, insülinin sekresyonu veya aktivitesindeki kusurlar sonucu meydana gelen kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (10). DM, komplikasyonları ile birlikte değerlendirildiğinde dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir problem olarak görülmektedir. DM'nin iki ana çeşidi tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) olarak adlandırılır. T2DM, diyabet hastalarının yaklaşık %90'ını kapsayan, insülin direnci eşliğinde ilerleyen ve pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasının gittikçe bozulduğu kompleks bir hastalıktır. Diyabet hastalarının %5-10'unu kapsayan T1DM hastalığı, çoğunlukla otoimmün mekanizmalar sebebiyle pankreasın beta hücre yıkımına bağlı olarak insülinin yetersiz salınımı ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (11).

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

İnsülin bağımlı diyabet veya juvenil diyabet olarakta adlandırılan tip 1 diyabetes mellitus; çocukluk çağında en sık görülen diyabet çeşididir. Pankreatik beta hücrelerinin genellikle otoimmün yıkımına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği sonucunda gelişen bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %80-90'ında pankreas adacık hücrelerine karşı antikorların oluştuğu ve otoimmün beta hücre inflamasyonun geliştiği saptanmıştır. T1DM gelişiminde birçok faktörün sorumlu olduğunu, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin tetikleyici rol oynadığı ve otoimmün süreci başlattığı ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik araştırmalara göre T1DM gelişiminde, enfeksiyon, beslenme düzeni ve yaşam biçimi değişikliklerinin de sebep olabilecek faktörler arasında oldukları düşünülmektedir (12).

2.2.1. Etyoloji ve Patogenezi

Tip 1 diyabetes mellitus, etiyolojisi henüz tamamen aydınlatılamamış olmakla beraber, genetik yatkınlık, immünolojik düzensizlik ve çevresel tetikleyicilere maruz kalma gibi faktörlerin bir kombinasyonunu içeren karmaşık bir hastalıktır (13).

Genetik Faktörler

Tip 1 diyabetes mellitus, güçlü bir genetik bileşene sahip çok faktörlü bir hastalık olup pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır (14). Epidemiyolojik çalışmalar, T1DM hastalarının akrabaları arasında hastalığın daha yüksek bir insidansını (kardeşlerde %6'ya karşılık genel popülasyonda %0.4) göstermiştir, bu da T1DM nedeni olarak genetik faktörlerin rolünün altında yatan sebeptir (15). Memeli sisteminde, her çekirdekli hücre, hücre yüzeyinde ifade edilen ve onları kendi sisteminin bileşenleri olarak tanımlamaya yardımcı olan özel işaretleyici moleküllere sahiptir. Bu işaretleyici moleküllerin üretiminden büyük doku uyumluk kompleksi (major histocompatibility complex) (MHC) olarak bilinen bir grup gen sorumludur. İnsanlarda bu sistem, insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)(HLA) olarak bilinir. İnsan genomundaki iki kromozomal bölgenin T1DM ile bağlantılı olduğuna dair önemli kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bunlar, kromozom 6'nın kısa kolundaki (lokus 6p21.3) HLA ve kromozom 11'deki (lokus 11p15) insülin gen bölgesidir. HLA genleri, 3 farklı molekül türü üreten 3 sınıfa (sınıf I, II ve III) ayrılır (13).

Sınıf I moleküller, tüm çekirdekli vücut hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve bu hücreler self olarak tanımlanır. Sınıf II moleküller sadece makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri ve Langerhans adacıklarının epitel hücreleri gibi vücut savunma mekanizmalarında aktif olarak yer alan hücrelerde görülür. T1DM'de sınıf II genler birinci derecede önemlidir ve 3 alt sınıfa ayrılabilir: HLA-DQ, HLA-DP ve HLA-DR. Çalışmalar, HLA-DQ ve DR genlerinin bazı varyantlarının (HLA-DQA1, DQB1 ve DRB1), esas olarak T1DM'ye genetik yatkınlıkta rol oynadığını göstermiştir. Bunlar arasında HLA-DQ lokusu en güçlü duyarlılık adayıdır. Kromozom 11 (lokus 11p15) üzerindeki insülin gen bölgesi, T1DM için tanımlanan ikinci en önemli genetik yatkınlık faktörüdür(13).

Çevresel Faktörler

Çeşitli çevresel tetikleyicilerin, örneğin belirli virüslerin ve diyet faktörlerinin, pankreas β -hücrelerinin yok edilmesine ve bunun sonucunda T1DM'ye yol açan otoimmün süreci başlattığı düşünülmektedir. Genetik bir yatkınlık, otoimmün sürecin ilerlemesine izin veren başka bir ön koşuldur. İkiz çalışmaları, insidans oranlarındaki büyük coğrafi farklılıklar, insidanstaki zamansal eğilimler ve göçmen araştırmalarındaki bulgular,

T1DM'nin gelişiminde çevresel faktörlerin çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir (16).

Birkaç çalışma, belirli viral enfeksiyonların insan T1DM patogeneğinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Şu anda, insan diyabetinin viral tetikleyicisi için ana aday enterovirüs grubudur. Enterovirüs, iki ana mekanizma ile beta hücre hasarına neden olabilir; beta hücrelerini enfekte edebilir ve onları doğrudan yok edebilir veya beta hücrelerine karşı bir otoimmün tepkiyi indükleyebilir. Doğrudan virüs kaynaklı hasar, ciddi sistemik enterovirüs enfeksiyonundan ölen hastalardaki beta hücrelerinde enterovirüsün mevcut olduğunu ve bu hastaların adacık hücrelerinin hasar gördüğünü gösteren çalışmalarla desteklenmiştir. Enterovirüs ayrıca beta hücrelerini in vitro olarak enfekte edebilir ve zarar verebilir ve beta hücrelerinde interferon-alfa ve HLA-sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir, böylece T1DM'den etkilenen hastaların pankreasında gözlenen durumu taklit eder. Ayrıca enterovirüs enfeksiyonlarının diğer risk faktörleri ile etkileşimi olabilir. Örneğin enterovirüs, bağırsakla ilişkili lenfoid dokularda çoğaldıkça diyet antijenlerine karşı bağışıklık tepkilerini artırabilir (17).

Bugün, T1DM'nin çeşitli varsayılan diyet risk faktörleri arasında, inek sütü proteinleri ve N-nitrozo bileşikleri, hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çalışmaların ışığında en olası adaylar olarak görülmektedir. Bununla birlikte, gluten gibi diğer diyet bileşenleri de dikkat çekmektedir (16).

Araştırmalar, diyetle birkaç inek sütü proteinine maruz kalmanın β -hücre otoimmünitesi ve T1DM riskini artırabileceğini gösterirken, emzirmenin olumlu etkisinin anne sütünün çocuğun bağışıklık sistemini güçlendirdiği gerçeğine dayandığı öne sürülmüştür. Gerstein tarafından 1994'te yürütülen önceki bir meta-analiz, T1DM ile 3-4 aydan az emzirme arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir; ancak bu ilişki diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (18).

Yapılan bir çalışmada evsel içme suyundaki yüksek nitrat seviyeleri ile çocukluk çağı diyabet insidansı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna göre içme suyundaki nitrat, pankreas için toksik olan kimyasalların öncüsü olabilir (19).

T1DM'li hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, patogenezin diyetten etkilendiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda glutensiz bir diyet non-obez diyabetik (NOD) farelerinde diyabeti büyük ölçüde önlerken, tahıl bazlı bir diyet diyabet gelişimini

desteklemiştir. Bebeklerde miktar, zamanlama ve uygulama şeklinin glütenin diyabetojenik potansiyelini etkilediği gösterilmiş ve bazı çalışmalar glütensiz bir diyetin beta hücre fonksiyonunu koruyabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak yapılan başka çalışmalar bu etkiyi bulamadı (20).

Yapılan çalışmalarda, D vitamini ile T1DM gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2 \text{D}$], NOD farelere farmakolojik dozlarda verildiğinde diyabet gelişimini engellemiştir (21). D vitamini eksikliği durumunda yetiştirilen NOD farelerinin, NOD kontrollerinden daha erken yaşta diyabet geliştirdiği gösterilmiştir (22).

Otoimmünite

Adacık otoantikorları, T1DM'nin bir otoimmün hastalık olarak tanınmasında temel olmuştur. Bugün, adacık otoantikorları, T1DM ile ilişkili otoimmünitenin anahtar belirteçleridir ve T1DM'nin teşhisini, gelecekteki T1DM gelişiminin tahminini, prognostik belirteçler olarak kullanımını içeren çeşitli klinik ve araştırma ortamlarında kullanılmaktadır (23). Diyabet gelişiminde, adacık hücre antikoru (ICAs=Islet Cell Antibodies), insülin otoantikoru (IAA=insulin autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikoru tanımlanmıştır. Diyabet için aile öyküsü olsun olmasın tek bir otoantikor pozitifliği bütün vakalarda marjinal riske sebep olmaktadır. Bu otoantikoru sayısı arttıkça riskte artar. Otoantikoru tipi, miktarı, afinitesi ve epitop reaktivite genişliği riski etkileyen faktörlerdir. Fakat antikorlardan hangisinin hastalığın patogeneğinde aktif rol oynadığı kesin değildir (24).

2.2.2. Patofizyolojisi

İnsülin hormonunun en önemli görevi enerji kaynaklarının hücrelerde depolanması ve hücreler için gerekli enerji ihtiyacını karşılamaktır. Açlıkta ve toklukta insülin hormonunun bir salınım paterni göstermesinin metabolik kontrol sağlanması açısından gereklidir. T1DM'de pankreatik beta hücrelerinden insülin üretiminin azalmasıyla gelişen insülinopeni sonucunda, yağ ve kas doku hücrelerinin glikozu enerji kaynağı olarak kullanamaması veya depolayamaması neticesinde hiperglisemi durumu oluşur. Aynı zamanda bu hastaların karaciğerinde glikojenoliz ve glikoneogenezin artmasıyla hiperglisemiye katkı sağlanmış olur. Artan hipergliseminin böbrek eşiğini ($>180 \text{ mg/dl}$)

aşmasıyla meydana gelen glukozüri, ozmotik diürez etkisiyle dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğine sebep olur. Artan dehidratasyonun ve gelişen elektrolit dengesizliğinin fizyolojik strese sebep olmasıyla insülin karşıtı hormon miktarında artmaya ve metabolik dekompanseasyonun ağırlaşmasına sebep olmaktadır. Buda lipid sentezinde azalma ve lipoliz hızında artmaya sebep olup, serum total lipidlerinde ve serbest yağ asitlerinde artmaya neden olmaktadır. İnsülinin eksikliği ile glukagon artışı arasındaki etkileşim neticesinde serbest yağ asitlerinin artmasıyla periferik glukozundan faydalanılmamasına ve keton oluşumunun artmasına sebep olmaktadır. Artan keton moleküllerinin periferik kullanım kapasitesini ve böbrek atılım kapasitesini aşması halinde ketoasidoz durumu oluşmaktadır (24).

2.2.3. Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonuna (IDF) göre 2019 yılında dünya çapında diyabetin prevalansı %9,3 olduğunu, 2030 yılında bu oranın %10,2'ye ve 2045 yılında ise %10,9'a kadar yükseleceği tahmininde bulunmaktadır (25). T1DM, dünya çapında yirmi yaş altındaki diyabet olgularının yaklaşık %85'ini kapsamaktadır (12). Epidemiyolojik çalışmalar, T1DM hastalığının başlangıç yaşında düşüş olduğu, hastalığın insidansında ise yıllar içinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Çok merkezli Diabetes Mondiale (DIAMOND) araştırmasında, T1DM hastalık insidansı yıllık artış hızı %2.8 olarak hesaplanmıştır. Avrupa diyabet çalışma grubu (EURODIAB) çalışmasının 2009'daki raporunda, tüm Avrupa'da T1DM hastalık insidansı yıllık artış hızının %3.9 olduğu bildirilmektedir. Raporda yaşa göre insidans artış hızı; 0-4 yaş grubunda %5.4, 5-9 yaş grubunda %4.3 ve 10-14 yaş grubunda ise %2.9 olduğu belirtilmiş ve insidansın artış hızı 0-4 yaş grubunda daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (26).

Çoğu batı ülkesinde T1DM, hayat süresi boyunca tüm diyabetlilerin %5 ila %10'unu kapsarken, çocukluk ve adolesan çağındaki diyabetlilerin %90'ından fazlasını oluşturur. Yaşın, etnik kökenin ve coğrafi bölgenin T1DM insidansına etkisi olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde T1DM'li 500 bin çocuğun yaklaşık %26 kadarı Avrupa, %22 kadarı ise Karayipler bölgesi ve Kuzey Amerika'da olduğu bilinmektedir. T1DM insidansının en yüksek oranı Finlandiya, Kanada ve Kuzey Avrupa'da gözlenirken Asya'da T1DM insidansı çok düşüktür (27).

Türkiye, Avrupa’da diyabet prevalansı açısından ilk sırada, diyabetli birey sayısı açısından üçüncü sıradadır. 2010’daki Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II’nin verilerine bakıldığında diyabet prevalansının 12 senede %90 artış göstererek %13.7 olduğu görülmektedir (28). Türkiye’de yapılmış bir çalışmada, Ocak 2011 ile Aralık 2013 tarihleri arası T1DM tanısı konulmuş 0-18 yaş grubundaki 17.175 vaka incelenmiş ve Türkiye’deki T1DM insidansı 10.8/100000, prevelansı ise 0.75/1000 olarak rapor edilmiştir (26).

Son yıllarda dünya çapında T1DM insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Örneğin, T1DM insidans oranlarının ABD’de yıllık %1.4 artış gösterdiği rapor edilmiştir. 15 yaşın altındaki genç bireylerde T1DM insidansının 1995 ile 2010 tarihleri arasında artış oranı %4,36 iken 2006’dan sonra bu oran hızlanarak artmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise daha büyük oranlarda artış tahminleri bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda, 5 yaşın altındaki bireylerde orantısız olarak daha büyük bir insidans artışı olduğu rapor edilmiştir (27). T1DM insidansındaki bu hızlı artış sadece genetik yatkınlıkla açıklanamaz. Diyabet patogeneğinde nadiren anılan çevresel ajanlar, hastalık gelişiminde şüpheli faktörler haline gelmiştir (8). T1DM insidans eğilimlerindeki bu tür belirgin çeşitlilik, pankreatik β -hücrelerinin otoimmün yıkımını başlatmak için genetik duyarlılıkla hareket eden çevresel tetikleyicileri içeren bir hastalık olarak T1DM’nin etiyolojik olarak anlaşılmasıyla tutarlıdır. Artan T1DM insidansı, bazı popülasyonlarda orta veya düşük riskli HLA genotiplerine sahip bireylerin artan oranı ile ilişkilidir, bu da hastalık etiyolojisinde çevresel faktörlerin artan bir rolü olduğunu düşündürmektedir (27).

2.2.4. Klinik Bulgular

Tip 1 DM’nin klasik semptomları polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybıdır. Hastanın gece yatak ıslatma ve idrar yapma ihtiyacı ile gece bir veya daha fazla uyanması poliüriyi düşündüren şikayetlerdir. T1DM’li çocuklar için diğer tipik semptom ise mide bulantısı, kusma, dehidratasyon ve uyuşukluk ile ortaya çıkan diyabetik ketoasidoza (DKA) dönüşen metabolik bozulmadır. Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı muhtemelen diyabet gelişmeden aylar ila yıllar önce meydana gelir. Glisemik kontrol önemli ölçüde bozulmadan önce beta hücrelerinin %80’inden fazlasının kaybedilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Beta-hücre kaybı bu noktanın ötesine geçtikçe, glikoz ve lipid homeostazını sürdürmek için insülin yetersiz kalır. Kandaki glukoz konsantrasyonları

yaklaşık 180 mg/dL'nin (10.0 mmol/L) üzerine çıktığında glukozüri meydana gelir ve poliüri sebebi ozmotik diürece neden olur. Poliüri, övolemiyi sürdürmek için polidipsiyi uyarır. Artan insülin eksikliğinin vücutta protein yıkımı ve yağ hücrelerinde lipolizde bir artışa sebep olur. Bu mekanizmalar, glukozüriden kaynaklanan kalori kaybıyla birlikte, polifaji ve kilo kaybıyla sonuçlanır. Şiddetli insülin eksikliğiyle süreç, belirgin hiperglisemi, glukozürik ozmotik diürez tarafından yönlendirilen dehidrasyon ve serbest bırakılan yağ asitlerinin karaciğer metabolizmasından ketoasit birikimi ile ketoasidoza dönüşür (29).

2.2.5. Tanı

Yıllardır diyabetin tanısı, açlık plazma glukozu (APG) veya 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) gibi glukoz kriterlerine dayanmakta ve bu kriterler günümüzde geçerliliğini korumaktadır. Ek olarak, şiddetli klasik hiperglisemik semptomlar veya hiperglisemik kriz ile başvuranlar gibi şiddetli hiperglisemisi olan hastaların rastgele plazma glukoz ölçümünün ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması durumunda da teşhis konulabilir. Bu gibi durumlarda diyabetin ciddiyetinin ilk değerlendirmesinin bir parçası olarak hemogloblin A1c (HbA1c) ölçülmesi diyabet teşhisinde yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bazı çocuklarda T1DM gelişimi gibi hızla gelişen diyabette, açık diyabete rağmen HbA1c önemli ölçüde yükselmeyebilir (30). ADA (Amerikan Diyabet Derneği) tarafından belirlenen mevcut diyabet tanı kriterleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir. Glukozun metabolizması ile ilgili aşağıdaki dört bozukluktan birinin mevcut olmasıyla diyabet tanısı konur.

Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri (31).

1. Açlık plazma glukoz (APG) sonucunun ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olması. (Açlık, en az 8 saat besin alınmaması olarak tanımlanır.)
2. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomlarını gösteren bir hastanın, rastgele bir plazma glukoz sonucunun ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması.
3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarifine göre, suda çözünmüş 75 g susuz glukoz eşdeğeri içeren bir glukoz yükü kullanılarak yapılan glukoz yüklenmesi olan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saatte ölçülen plazma glukoz sonucunun ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması.
4. Glikolize hemoglobin (HbA1c) ≥ 6.5 (48 mmol/mol) olması (Test, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) sertifikasına sahip ve Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) testine göre standardize edilmiş bir yöntemi kullanan laboratuvarlarda ölçülmelidir.)

Açık bir klinik tanı olmadıkça (örneğin, hiperglisemik krizde olan veya klasik hiperglisemi semptomları olan ve rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL [11.1 mmol/L] olan hasta), doğrulama için ikinci bir test gereklidir. Teyit için yeni bir kan örneği kullanılarak gecikmeden aynı testin tekrarlanması veya farklı bir testin yapılması önerilir (32). Örneğin, ilk ölçümde HbA1c %7.0 olarak ölçüldü ve tekrar sonucu %6.8 ölçüldüyse diyabet tanısı doğrulanır. Aynı hasta için iki farklı testin (örn. APG ve HbA1c) sonuçlarının mevcut olduğu durumda testlerin her ikisi de tanısal eşiklerin üzerindeyse diyabet tanısı doğrulanır. Öte yandan, bir bireyde iki farklı test mevcut olduğunda ve sonuçlar uyumsuz olduğunda, sonucu tanısal eşik noktasının üzerinde olan test tekrarlanmalı ve doğrulanan teste göre tanı konulmalıdır. Yani, bir hasta HbA1c'nin diyabet kriterini karşılıyorsa (iki sonuç ≥ 6.5) ancak APG'yi (< 126 mg/dL veya 7.0 mmol/L) karşılamıyorsa veya tam tersi ise, o kişinin diyabetli olduğu kabul edilmelidir (30).

Prediyabet, glukoz seviyesi normalden yüksek fakat diyabet tanısının konulması için yeterli yükseklikte olmayan kişiler için kullanılan bir terimdir. Prediyabetli hastalar,

bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve/veya HbA1c'nin %5.7–6.4 (39–47 mmol/mol) aralığında olmasıyla tanımlanır. Tablo 2.2'de ADA tarafından artmış diyabet riskini tanımlayan bazı ölçütler verilmiştir. Ölçütler için risk sürekli ve tanım aralığının alttaki sınırından üstteki sınıra kadar risk orantısız bir şekilde giderek artar (32). Ölçümlerde açlık glukoz düzeyi <100 mg/dl (5.6 mmol/L) çıkması ve OGTT'nin 2. saat glukozunun <140 mg/dl (7.8 mmol/L) çıkması normal olarak kabul edilir.

Tablo 2.2. Diyabet için artan risk kategorileri (prediyabet) (32).

1. Bozulmuş açlık glukozu (IFG): Açlık plazma glukozu 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ile 125 mg/dL (6,9 mmol/L) arasında ise (WHO ve diğer birçok diyabet organizasyonu IFG sınırını 110 mg/dL (6,1 mmol/L) olarak belirtir.)
2. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT): 75 g OGTT'nin 2. saat plazma glukozu 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ile 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında ise
3. HbA1c düzeyi %5,7 ile %6,4 (39 ile 47 mmol/mol) arasında ise

Prediyabeti kendi başına bir klinik durum olarak görmekten ziyade, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için artan bir risk olarak görmek gerekmektedir. Prediyabetin obezite, dislipidemi ve hipertansiyonla ilişkili olduğu bilinmektedir (32).

Tip 1 DM ve T2DM, klinik görünümün ve hastalığın ilerlemesinin önemli ölçüde değişebileceği heterojen hastalıklardır. Sınıflandırma, tedaviyi belirlemek için önemlidir, ancak bazı kişiler tanı anında T1DM veya T2DM olarak açıkça sınıflandırılmaz. Her iki hastalığın her iki yaş grubunda da görülmesinden dolayı T1DM'nin sadece çocuklarda ve T2DM'nin sadece yetişkinlerde görüldüğü gibi paradigmlar artık doğru değildir. T1DM'li çocuklar tipik olarak poliüri ve polidipsiye özgü semptomlarla ve yaklaşık üçte biri diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvurur. T1DM'nin başlangıç aşaması yetişkinler için daha değişken olabildiği ve çocuklardaki klasik semptomlarla ortaya çıkmayabildiği bilinmektedir. Bazen T2DM'li hastalar DKA

ile başvurabilir. Tablo 2.3'te belirtildiği gibi T1DM'nin üç farklı aşaması tanımlanabilir ve gelecekteki araştırmalar ve düzenleyici kararlar için bir çerçeve görevi görebilir (32).

Tablo 2.3. Tip 1 DM'nin aşamaları (32).

	1. Aşama	2. Aşama	3. Aşama
Özellikleri	• Otoimmünite • Normoglisemi • Preseptomatik	• Otoimmünite • Disglisemi • Preseptomatik	• Yeni başlangıçlı hiperglisemi • Semptomatik
Tanı kriterleri	• Çoklu otoantikörler • IGT veya IFG yok	• Çoklu otoantikörler • Disglisemi: IFG ve/veya IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2 saatlik PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • HbA1c %5,7 ile %6,4 (39 ile 47 mmol/mol) arası veya HbA1c'de $\geq$ %10 artış	• Klinik semptomlar • Standart kriterlere göre diyabet

2.2.6. Tedavi

T1DM'nin yönetimi disiplinler arası bir ekibin (doktorlar, diyabet eğitimcileri, hemşireler, diyetisyenler, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları dahil), hastanın ailesinin ve destek sistemlerinin (okul veya iş) sıkı işbirliğini gerektirir. Amaç, şiddetli

hipoglisemi, şiddetli hiperglisemi ve ketoasidozun önlenmesi için sağlıklı yaşamı ve glisemik kontrolü teşvik etmektir. Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi komplikasyonları organa özgü bir şekilde ortaya çıkar, gerektiğinde izlemek ve tedavi etmek için bireysel kılavuzlar oluşturulmalıdır (33).

İnsülin, T1DM tedavisinin temelini oluşturur. Başlangıç toplam günlük insülin dozu, tipik olarak ağırlık bazındadır ve 0,4 ila 1,0 birim/kg vücut ağırlığı aralığındadır. Metabolik olarak stabil olan hastalarda tipik toplam günlük başlangıç dozu 0,5 ünite/kg'dır (34). ABD'de şu anda, etki başlangıcı ve süresine göre birçok farklı eksojen insülin formülü mevcuttur. Bunlar, ultra kısa, kısa, orta ve uzun etkili insülin olarak sıralanabilir. Bu insülinlerin çeşitli kombinasyonlarını kullanarak kan glikoz seviyelerinin kabul edilebilir sınırlarda tutmak mümkündür. Ayrıca bazal insülin profilinin oluşturulmasına olanak sağlayan portatif insülin infüzyon pompaları giderek daha popüler hale gelmektedir (35).

T1DM hastalarının tedavisinde insülin açıkça temel dayanak noktası olmasına rağmen, başka birçok tedavi kullanılmakta veya araştırılmaktadır. Pramlintid, insülin tedavisini optimize ettikten sonra kan şekeri hedeflerine ulaşamayan T1DM'li hastalarda öğün insülinine ek olarak endike olan enjekte edilebilir bir amilin analogudur. Pramlintid mide boşalmasını geciktirir, glukagonun pankreas salgısını köreltir ve tokluğu artırır. Pramlintid kullanılıyorsa, şiddetli hipoglisemi riskini en aza indirmek için tokluk insülin dozu azaltılmalıdır (34).

2.3. Endokrin Bozucu Kimyasallar (EBK)

ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından endokrin bozucu bir bileşik, vücut homeostazı, üreme ve gelişim sürecinden sorumlu olan hormonların; sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, metabolizmasını, bağlanmasını veya eliminasyonunu etkileyen eksojen bir ajan olarak tanımlandı (36).

Endokrin bozucuların sağlık üzerindeki etkileri, maruziyet durduktan çok sonra dahi hissedilebilir. Endokrin bozuculara maruz kalmanın yaşam boyu etkileri olabildiği gibi gelecek nesiller için de sonuçları olabilir. EBK ve potansiyel EBK'lar çoğunlukla insan yapımı olup plastik şişelerde ve metal gıda kutularında (BPA), tıbbi cihazlarda (ftalatlar), deterjanlarda, alev geciktiricilerde (polibromlu difenil eterler), gıdalarda (BPA), pestisitlerde (nonilfenol gibi alkil fenoller), oyuncaklarda (ftalatlar),

kozmetiklerde ve ilaçlarda (parabenler) bulunabilir. EBK'ların erkeklerde ve kadınlarda değişen üreme fonksiyonu, artan meme kanseri insidansı, çocuklarda anormal büyüme ve nörogelişimsel gecikmeler ve ayrıca bağışıklık fonksiyonundaki değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsanlar EBK'lara, gıdaların, tozların ve suyun yutulmasıyla, havada bulunan gaz ve partiküllerin solunmasıyla ve deri yolu ile maruz kalmaktadırlar. EBK'lar ayrıca hamile kadından plasenta yoluyla gelişmekte olan fetüse ve anne sütü yoluyla küçük çocuğa aktarılabilir (37). Özellikle gelişmekte olan fetüs bu maruziyetlere karşı savunmasızdır, çünkü bağışıklık sistemi gibi bedensel sistemler doğumdan önceki ve sonraki dönemlerde hızla gelişmektedir. Gelişim sırasında ortaya çıkan maruziyetler, büyüyen fetüsü ve bebeği yetişkinlerde olmayacak şekillerde etkileyebilir ve bu etkiler daha kalıcıdır (38). EBK'ları doğal bileşikler (genisteinler), farmasötikler (dietilstilbestroller), çevresel kirleticiler (dioksin) ve endüstriyel kimyasallar (BPA) olarak sınıflandırabiliriz (39).

2.3.1. Endokrin Bozucu Kimyasalların Fizyolojik Etkileri

Endokrin bozucuların birçoğu östrojenik, anti-androjenik veya androjenik etki gösterebildiği gibi tiroid hormon reseptörlerin agonisti ya da antagonisti şeklinde de etki gösterebilirler. Endokrin bozucuların kimyasal yapılarının birbirinden farklı olması, bu maddelerin etki mekanizmalarının açıklanmasını güçleştirmektedir (36). EBK'lara duyarlılık cinsiyete göre farklılıklar gösterebilir. Ayrıca, bu maddelere maruziyet yaşamın erken dönemlerinde veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde olması farklı etkilere neden olabilmektedir. Bunun yanında, gelişim aşamasındaki organizmanın bu maddelere karşı daha hassas olduğu bilinmektedir (40).

EBK'ların olası etki mekanizmalarını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz (41):

1. Vücudun doğal olarak sentezlediği östrojenler, androjenler ve tiroid hormonları gibi hormonların üretimini uyarabilir ya da bu hormonları taklit edebilirler.
2. Hücre içindeki endojen hormonların reseptörlerine bağlanıp antagonist etki gösterebilirler. Bu durumda, endojen hormonlar reseptörlerine bağlanamazlar ve gerekli sinyalleri oluşturamazlar. Örneğin, anti-östrojen ve anti-androjen EBK'lar böyle etkiler gösterirler.
3. Karaciğerde endojen hormonların biyotransformasyonlarını değiştirebilirler.

EBK'ların başka bir mekanizması da genleri doğrudan etkileyebilmeleridir. Örneğin östrojenik etkili EBK'ların DNA hasarlarına ve dolayısıyla etki ettiği hücre ve hücre gruplarında malign farklılaşmalara sebep oldukları bulunmuştur. Ayrıca bir östrojen benzeri EBK olan poliklorine bifenil türünün (PCB138) yirmi yaş üstü kadınlarda meme kanseriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (42).

2.3.2. Endokrin Bozucu Kimyasalların Organizma Üzerindeki Etkilerini Değiştirebilen Faktörler

Maruz kalma yaşı: Bir yetişkinin EBK'lara maruz kalması, gelişmekte olan bir fetüsün veya bebeğin EBK'lara maruz kalmasından çok farklı sonuçlara sahip olabilir. Gelişimin erken dönemlerinde maruz kalınması daha kalıcı etkiler bırakabileceği düşünülmektedir (43).

Maruziyet sonrası gecikmiş etkiler: Erişkin hastalığının gelişimsel temeli, aynı zamanda, maruz kalma süresi ile bir hastalığın ortaya çıkması arasında bir gecikme olduğu kavramını da ima eder. Diğer bir deyişle, gelişimsel maruziyetin sonuçları yaşamın erken dönemlerinde hemen ortaya çıkmayabilir, ancak yetişkinlikte veya yaşlanma sırasında kendini gösterebilir (36).

Karışımların önemi: İnsanların EBK'ya maruz kalması nadiren tek bir kimyasal bileşik kaynaklıdır ve diğer çevresel kirleticilerin dahil olması muhtemeldir. Ayrıca, farklı EBK bileşikler birbirinin etkisini değiştirebilirler veya sinerjik etki gösterebilirler (44).

Alışılmamış doz-yanıt ilişkisi: EBK'ların tartışmalara neden olan çeşitli özellikleri vardır. İlk olarak, son derece düşük dozlar dahil olmak üzere herhangi bir düzeyde EBK'lara maruz kalınması, özellikle kritik bir pencere olarak ifade edilen gelişimsel dönemde bu maruziyetin meydana gelmesi endokrin veya üreme anormalliklerine neden olabilir (45). Bunun yanında, düşük dozlar, yüksek dozlardan daha güçlü etkiler bile gösterebilir. İkinci olarak EBK'lar, ters U veya U şekilli eğriler gibi alışılmamış doz-yanıt eğrileri gösterebilirler (46).

Genetik aktarım, epigenetik etkiler: EBK'lar sadece maruz kalan bireyi değil, aynı zamanda çocukları ve sonraki nesilleri de etkileyebilir. Son kanıtlar, aktarma mekanizmasının bazı durumlarda germ hattını içerebileceğini ve nongenomik olabileceğini düşündürmektedir. Yani etkiler, DNA dizisinin mutasyonundan dolayı

değil, DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi gen ekspresyonunu düzenleyen faktörlere yapılan modifikasyonlar yoluyla iletilebilir (36). Gelişimin erken dönemlerindeki çevresel etkilerin epigenom modifikasyonları yoluyla hastalık fenotipleriyle bağlantılı olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (47).

2.3.3. Endokrin Bozucu Kimyasalların Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri

Endokrin bozucu kimyasalların insan üremesi üzerinde ciddi şekilde etki ettiği bilinmektedir. Birçok çalışma, EBK'lara maruz kalmış insan popülasyonlarında doğurganlık biyobelirteçlerinde, özellikle sperm sayılarında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (48). Son 50 yılda sperm kalitesinde bir bozulma olduğunu ve buna çevresel ve yaşam tarzı faktörleri de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin rol oynadığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, endokrin bozucu kimyasalların etyopatogeneizde erkek üreme sağlığı üzerinde zararlı etkilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılan bir meta analiz, EBK'ların sadece sperm kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmadığını, aynı zamanda kriptorşidizm, hipospadias ve testis disgenezi sendromu olarak adlandırılan testis kanseri ile de ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (49).

Dişi üreme sistemi, endokrin bozucuların etkilerine karşı özellikle hassastır (50). EBK'ların üreme sisteminin gelişimi ile ilgili başlıca biyolojik yan etkileri folikülojeneze atfedilir. Primordial foliküller birincil, antral öncesi ve antral foliküllere dönüşür. BPA, TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksine) ve ftalatlar gibi EBK'lar, yukarıda bahsedilen folikül türlerinin gelişimine müdahale edebilir. EBK'ların antral foliküllere neden olduğu toksisite kısırlığa yol açabilir. BPA, kadın doğurganlık sorunları, polikistik over sendromu ve endometriozis ile ilişkilendirilirken, doğurganlık tedavisi gören kadınlarda BPA seviyeleri, antral folikül sayısında azalma ve oosit sayısında azalma ile ilişkilendirilmiştir (48).

2.3.4. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Tiroid Fonksiyonları

Tiroid hormonları, metabolizma, kemiğin yeniden şekillenmesi, kardiyak fonksiyonu ve zihinsel durumun düzenleyicileri olarak sayısız fizyolojik süreçte yer alır. Bu nedenle, normal tiroid fonksiyonunun sürdürülmesi psikolojik ve fizyolojik açıdan önemlidir. Bununla birlikte, beyin gelişimi normal tiroid hormon seviyelerine bağlı olduğundan, tiroid hormonları fetal gelişimde özel bir öneme sahiptir. Tiroid hormonlarının yokluğu

serebral korteks, hipokampus ve beyincikte nöronal büyümeyi ve farklılaşmayı azaltır. Gebeliğin ilk döneminde, fetüs tamamen maternal tiroid hormonlarının transplasental transferine ve dolayısıyla normal maternal tiroid fonksiyonuna dayanır, ancak maternal tiroid homeostazı da gebeliğin geri kalan kısmında fetal gelişime önemli ölçüde katkıda bulunur (51).

Tiroid homeostazında yer alan mekanizmalar çok sayıda ve karmaşıktır ve çevresel kimyasallar her düzeyde müdahale edebilir. Tiroid uyarıcı hormon (TSH), hormon üretiminin tüm adımlarını uyardığından, kimyasallar tiroid bezinin TSH reseptörüne müdahale ederek bezin genel aktivitesini bozabilir (51). Çeşitli çevresel kimyasal maddelerin Sodyum-İyodür simporter kanalını (NIS) inhibe ederek iyot absorpsiyonunu değiştirdiği bilinmektedir: özellikle perklorat ve tiyosiyanat, NIS'yi inhibe ederek tiroid metabolizmasını etkileyebilir (52). Bu kanal iyotu tiroisitlerin içine taşır ve iyotun tiroid hormonlarının biyosentezinde oynadığı önemli rol göz önüne alındığında, NIS'deki bir değişikliğin tiroid fonksiyonunu bozabileceği anlaşılabilir (53). Kimyasallar ayrıca tiroisit üzerindeki diğer reseptörlerle de etkileşebilir ve bu sayede hücre içi mekanizmalarla etkileşim meydana gelebilir. Hedef hücrelerde, tiroid hormonları muhtemelen hücre yüzeyi boyunca zara bağlı taşıyıcılar yoluyla aktif olarak taşınır. EBK'ların bu proteinlerle etkileşimi, tiroid hormonlarının nükleer tiroid hormon reseptörlerine (TR) biyoyararlanımını tehlikeye atabilir. Birkaç kimyasalın, ya doğrudan agonistler veya antagonistler olarak ya da TR genlerinin ekspresyonunu düzenleyerek TR ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (51).

Yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda Ftalat maruziyetinin tiroit hormon metabolizmasını bozduğu bildirilmiştir (54). Başka bir çalışmada ise ftalatların, NIS aktivitesini arttırdığı ve NIS mRNA ekspresyonunu güçlendirdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak çevresel kimyasallar tiroid sisteminde birçok düzeyde etki gösterebilir (55).

2.3.5. Endokrin Bozucu Kimyasalların İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Gelişim sırasında EBK'lara maruz kalma, insanlarda bağışıklık sistemi değişiklikleri ile ilişkilidir. Örneğin, bir dizi epidemiyolojik çalışma, yaygın bir içme suyu kirleticisi olan EBK arseniğine doğum öncesi maruz kalmanın yenidoğanlarda immünolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu değişikliklerden bazıları T1DM ile ilgili olabilecek belirteçlerle bağlantılıdır. Örneğin, doğum öncesi arsenik maruziyeti,

otoimmünitinin gelişimiyle bağlantılı kordon kanı bağışıklık hücrelerinin popülasyonları ve yenidoğanlarda, bazıları T1DM ve T2DM ile ilgili yolaklarda yer alan epigenetik değişikliklerle ilişkilidir (56). Doğumda bulunan bu immünolojik değişikliklerin kalıcı olup olmadığını veya daha sonraki yaşamda sağlık etkilerine sahip olup olmayacağını henüz bilmiyoruz, ancak çok sayıda epidemiyolojik çalışma, kronik arsenik maruziyetini T2DM gelişimiyle ilişkilendirmekte ve arsenik metabolizmasının T1DM ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (57).

Deneyisel çalışmalar, EBK'lara gelişimsel maruz kalmanın, özellikle otoimmünitinin gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (58). BPA'ya gelişimsel maruz kalma, otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık sistemi hastalıklarıyla ilişkilidir (59). BPA esasen bağışıklık sisteminin tüm ana hücrelerini etkileyebilir ve otoimmünite tetikleyicileriyle bağlantılı bir dizi etkiye neden olabilir (60). Düşük seviyelerde plastikleştirici di(2-etilheksil) ftalata (DEHP) maruz kalan hamile sıçanların yetişkin yavruları, bağışıklık tepkisini kontrol eden genlerde epigenetik değişikliklere sahip olmasına karşın, yetişkinlerin maruz kalması sonucu bu değişiklikler meydana gelmediği görülmüştür (61). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar çeşitli EBK'lara gelişimsel maruz kalmanın bağışıklık sisteminin gelişimini otoimmüniteyi destekleyebilecek şekillerde etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalar gelişimsel maruziyetlerin etkilerinin yetişkin maruziyetlerinden farklı olabileceğini de göstermiştir (56).

2.3.6. Endokrin Bozucu kimyasallar ve Obezite, Diyabetes Mellitus, Metabolik Sendrom

Son 50 yılda küresel obezite, diyabet ve metabolik hastalık oranları katlanarak artmıştır (62). Bu hastalıklar, aşırı kilo ve diyabetle bağlantılı fiziksel engellerin yanı sıra büyük psikolojik sonuçları olan sağlık ve yaşam kalitesinde büyük bir toplumsal zorluk teşkil etmektedir. Ayrıca metabolik bozukluklar, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (63). Uluslararası Diyabet Federasyonunun verilerine bakıldığında 2015'te dünya genelinde yaklaşık 415 milyon kişinin diyabetli olduğu tahmin edilmekte olup, bu oran 2040 yılına kadar 642 milyon kişiye yükseleceği öngörülmektedir. Eş zamanlı olarak Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında dünya çapında 650 milyon insanın obez ve yaklaşık 2 milyar insanın fazla kilolu olduğunu tahmin etmiştir (64). Özellikle aşırı gıda alımı ve azalmış fiziksel aktivite gibi çeşitli nedensel faktörler tanımlanmıştır.

Ancak ne bu iyi bilinen risk faktörleri, ne de genetik yatkınlıklar ve uyku uzunluğunda gözlenen azalmalar salgının kinetiğini açıklayamaz. Yapılan çalışmalar, özellikle endokrin bozucu aktivitelere sahip çevresel kirleticilerin bu çok faktörlü metabolik bozuklukların etiyojisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (63).

Endokrin bozucu kimyasallar, hipotalamus, yağ dokusu, pankreas beta hücreleri, iskelet kası ve karaciğer gibi önemli, metabolik olarak aktif organlar dahil olmak üzere insan metabolizmasının birçok bileşenine karşı koordineli bir saldırı başlatır. Spesifik olarak, EBK'ların kritik gelişimsel pencereler sırasındaki etkisi, germ hattındaki epigenomu kalıcı olarak değiştirebilen epigenetik değişiklikleri indükleyerek ve değişikliklerin sonraki nesillere aktarılmasını sağlayarak metabolizmaya dahil olan bireysel veya çoklu sistemlerin bozulmasını teşvik edebilir. Bu çok yönlü saldırının açık etkisi, klinik olarak obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olarak ifade edilen metabolik hastalığın tezahürüdür. EBK araştırmalarının sınırlamaları olsa da, şu anda karşılaştığımız metabolik sağlığın küresel bozulmasının çok önemli bir parametresini oluşturduğuna şüphe yoktur (64).

Obezite, dünyanın birçok yerindeki gıda kıtlığına rağmen hızla dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline geliyor. "Obesojenler" olarak adlandırılan bir EBK alt kümesi, yağ hücresi gelişiminin programlanmasını değiştirerek, yağ dokusunda enerji depolanmasını artırarak ve iştah ve tokluğun nöroendokrin kontrolüne müdahale ederek yağlanmayı teşvik eder. Yaklaşık 20 çevresel kimyasalın obezogenik eylemlerde bulunduğu bilinmektedir (65). Örneğin farmasötik dietilstilbestrol, hassas gelişim dönemlerinde düşük düzeyde bile maruziyet meydana geldiğinde hayvanlarda obeziteye neden olan bir model EBK'dır (66). Bazı EBK'lar, adiposit sayısını ve/veya mevcut adipositlerde yağ depolanmasını artırarak işlev görür. EBK'lar ayrıca enerji dengesini adipositlerde yağ depolanması lehine değiştirerek ve vücudun bazal metabolizma hızını değiştirerek dolaylı olarak obeziteyi teşvik edebilir (67). Hayvan çalışmaları, tributiltin gibi EBK'ların, BPA gibi östrojenik kimyasalların ve kurşun, perfloroktanoik asit, ftalatlar, poliklorlu bifeniller, bazı pestisitler, diklorodifeniltrikloroetan (DDT) ve tütün dumanı gibi diğer mekanizmalar yoluyla hareket eden kimyasalların yaşamın ilerleyen dönemlerinde kilo alımına yol açabileceğini göstermektedir (65).

Endokrin bozucular ile üreme, metabolizma bozuklukları ve kanser arasındaki bağlantılara dayanarak, EBK'lar ile diyabet ve ayrıca prediyabetik rahatsızlıklar

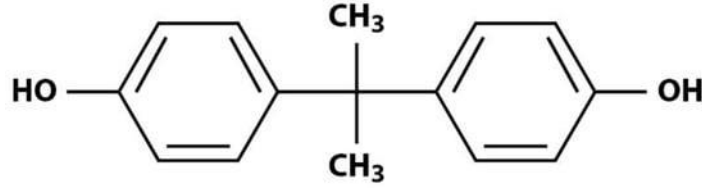
arasında bir ilişki kurulabilir. Alonso-Magdalena ve arkadaşları BPA'nın pankreas β -hücre fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir in vivo deney yaparak biyolojik etkisini 17 β -estradiol ile karşılaştırdılar. Çalışma sonuçları, estradiol veya BPA maruziyetinin geçici bir hiperinsülinemiye neden olduğunu, buna karşın daha uzun süreli maruz kalmanın kronik artan insülin seviyeleri ile birlikte insülin direncini tetiklediğini, bu da diabetes mellitus gelişimi için ağırlaştırıcı bir faktör olduğunu göstermiştir (68). Organoklorlu pestisitlerle ilgili olarak, DDT'ye perinatal maruziyet, farelerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde bozulmuş glukoz toleransına neden olmuştur (69). Ayrıca, DDT'ye daha sonraki yaşamlarında maruz kalan yetişkin kemirgenler, bozulmuş glukoz toleransı ve azalmış insülin sekresyonu göstermişlerdir (70). Bununla birlikte TCDD'ye maruz kalmanın insanlarda diyabetes mellitus riskini artırdığı, insülin direncinden kaynaklanan hipergliseminin gözlemlendiği iddia edilmiştir. Ancak hayvan çalışmalarında genellikle TCDD'nin sıçanlarda insülin duyarlılığını arttırdığı ve böylece hiperglisemiye etkili bir şekilde etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (71). Ayrıca, Dioksin benzeri poliklorlu bifenillerin (PCB) zayıf fakat şişman olmayan farelerde glukoz toleransını bozduğu bir çalışma dışında, PCB maruziyetinin etkisini araştıran kemirgen çalışmalarında da tutarlı bir hiperglisemik yanıt görülmemiştir (72). Verileri birlikte değerlendirdiğimizde, yapılan hayvan çalışmaları, dioksinlere veya PCB'lere diyabetojenik bir yanıtın epidemiyolojik kanıtlarını desteklemezken, DDT ve BPA için bir etkiyi desteklediğini görmekteyiz.

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir durum olmakla birlikte kardiyovasküler hastalık, T2DM, felç, kronik böbrek hastalığı ve kanserler için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, dünyadaki yetişkin nüfusun %20-25'inin MetS'ye sahip olduğunu tahmin etmektedir (69). Obezitedeki artışla birlikte prevalansı artmakta ve yetişkin ABD nüfusunun %24 ila %34'ünü etkileyen epidemik oranlara ulaşmaktadır (70). MetS'nin etiyolojisi hala araştırma konusudur, ancak insülin direnci ve obezite önemli katkıda bulunmaktadır. Hala önemli tartışmalar olsa da, MetS bileşenlerinin insülin direncinden kaynaklanması muhtemeldir. İnsülin direnci meydana geldiğinde, genellikle glukoneojenik enzimlerin anormal ekspresyonu nedeniyle açlık glikozunda bir artış ve bozulmuş glikoz toleransı vardır. Bu metabolik durum, daha fazla insülin salınımını indükler ve sonuçta hiperinsülinemi ile sonuçlanır. Hiperinsülinemi daha sonra karaciğerde

hipertrigliseridemi ve hepatik steatoz yapan Srebp-1c gibi transkripsiyon faktörlerini simüle eder (73). Ek olarak, pankreatik β -hücreleri tarafından aşırı insülin üretimi ve salgılanması, T2DM'nin başlamasına sebep olup β -hücrelerinin tükenmelerine ve ölümlerine neden olabilir. İnsülin direncinin en yaygın şekli abdominal obezite ve adipoz doku disfonksiyonu ile ilişkilidir, bu da MetS'de obezite için önemli bir merkezi role işaret eder (69).

2.4. Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], iki mol fenolün bir mol aseton ile yüksek sıcaklık ve düşük pH'da kondenzasyonu sonucu elde edilen organik bir bileşiktir (Şekil 2.1). BPA dünyada en çok üretilen kimyasal maddelerdendir. BPA'yı Rus kimyager A. P. Dianin 1891'de ilk olarak sentezlemiş ve 1930 yıllarında sentetik östrojen üretimi amacıyla yapılan çalışmalar ile ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Birçok çalışmada BPA'nın östrojenik özellik göstermesi nedeniyle EBK olarak nitelendirilmiş ve 1938 yılında insanların östrojen reseptörüne (ER) bağlanıp aktive ettiği Dodds ve Lawson tarafından bulunmuştur (74). Genelde üretilen BPA %99-99.8 saflıktadır. Fenolik koku, krem beyaz renk, katı ve kristal yapıda olan BPA, etanol, aseton ve dimetilsülfoksit gibi çözücüler tarafından iyi çözünür (75). Dünya genelinde üretilen BPA'nın %70 kadarı polikarbonat plastik üretiminde ve %25 kadarı epoksi reçine üretiminde kullanılmaktadır (76). Günlük yaşamımızda kullanılan polivinil klorür (PVC) plastik pencerelerin, kompakt disklerin, otomotiv parçaların, toz boyaların, su ve süt şişelerin, biberonların, elektrik ve elektronik parçaların üretiminde BPA kullanılmaktadır (75). Ayrıca, çocuk diş hekimliği tarafından koruyucu amaç ile kullanılan rezin bazlı fissür örtücülerin ve restoratif diş tedavisi için faydalanılan kompozit dolgu materyallerin yapısında BPA bulunmaktadır (77). BPA, epoksi reçinesi ile eksik polimerizasyon meydana geldiğinde polikarbonat ürünlerinden süzülebilir ve daha sonra insanlar tarafından tüketilen gıda ve sıvılara bulaşabilmektedir (78).



Şekil 2.1. Bisfenol A'nın kimyasal yapısı

Aşırı derecede dayanıklı, darbelere ve ısıya karşı dirençli, çok iyi şeffaflık ve polimerler ile kusursuz uyumluluk gibi eşsiz özelliklere sahip olmasından dolayı BPA'nın dünya geneli üretim miktarı yüksek boyutlara ulaşmış durumdadır. Yalnızca Almanya'da 1995'te 210 bin ton üretilmiş olan BPA, dünya genelinde her sene 5 milyon tondan fazla miktarda üretimi yapılmaktadır (8). BPA'nın 1980 yıllarında senelik üretim miktarı 1 milyon ton iken günümüzdeki miktarı 8 milyon ton düzeyine ulaşmış durumdadır (79). Üretimin yaklaşık üçte biri ABD'de yapılmakta ve yıllık 100 tonu aşkın miktarda BPA'nın atmosfere salındığı tespit edilmiştir (8).

2.4.1. Bisfenol A Etkilenim Yolları

Bisfenol A, günlük hayatta yaygın olarak kullanılan bir bileşiktir. Bu nedenle BPA'ya insan maruziyetinin, oral, inhalasyon, transdermal gibi farklı yolları vardır. BPA maruziyetinde, gıdalar için kullanılan ambalajlar ve gıda tozları, diş materyalleri, sağlıkta kullanılan ekipmanlar, termal kağıtlar, bebek ile çocukların oyuncak ve eşyaları rol oynamaktadır. Gıda ürünleri, BPA maruziyetinde ana kaynaktır (80).

Bisfenol A'ya diyet ile maruziyetin en mühim sebebi konserve gıdalardır. Fakat hayvanların kirli su tüketmeleri veya temiz olmayan alanlarda yetiştirilmeleri durumunda taze et, süt ve yumurtalarda da BPA bulunabilir (81). Bununla beraber karton kutularda muhafaza edilen gıdalarda da BPA'nın olduğu tespit edilmiştir (82).

Bisfenol A, gıda muhafazası için teneke kutu imalatında ve kavanoz kapaklarının iç kaplamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (83). Gıdaların metalle direkt temasını engellemek, kutunun termal stabilitesini ve mekanik mukavemetini sağlamak için kullanılır (84). Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan kaplamalar epoksi reçinelerden

yapılır. Her yıl üretilen BPA'nın yaklaşık %9'u kutulardaki astar malzemesinin üretimi için kullanılmaktadır (83). Sterilizasyon veya gıdaların hazırlanması esnasında kutulara ısı uygulanması, kutuların duvarındaki epoksi kaplamasından kutunun içerisindeki maddelere BPA sızması nedeniyle BPA'ya maruziyet potansiyelini artırmaktadır (85). BPA konsantrasyonundaki en yüksek artış, ürünün 121°C'de 90 dakika ısıtılmasından sonra gözlenmiştir. BPA'nın migrasyon seviyesi için gıda ürünlerinin ısıtılma sıcaklığı, ısıtma zamanından daha fazla alakalı olduğu ortaya çıkmıştır (86). Konserve gıdanın sterilizasyonu, işlemin koşullarına ve ürünün bileşenlerine bağlı olarak konjuge olmayan BPA'nın %80 - %100'ünün kutunun içeriğine sızmasına sebep olabilir (87). Gıdaların pH'nın düşük düzeyde ve yağ içeriğinin yüksek düzeyde olması BPA konsantrasyonunun daha fazla olmasına sebep olur (88). BPA kontaminasyonu, polikarbonat plastiklerde saklanan veya bebek ve çocukların biberonlarında tüketime hazırlanan gıdaların özellikle ısıtma ve mikrodalgada pişirme sırasında migrasyondan da kaynaklanabilir (89).

Laminat parke, içeriğinde epoksi reçineler barındıran yapıştırıcılar, boyalar veya evlerdeki elektronik ekipmanlarından BPA tozlara geçebilir (90).

Toz yoluyla maruziyetin, BPA'ya toplam maruziyetin %5'inden az olduğu sanılmaktadır (91). Kirli hava kaynaklı maruziyet yetişkinler için günlük 0,4 ng/kg vücut ağırlığından daha az iken, bebekler için günlük 5,3 ng/kg olduğu tahmin edilmiştir (92). BPA, yazar kasalarda ve ödeme kartı terminallerinde termal baskı için kağıt üretiminde de kullanılmaktadır. Termal kağıttan BPA'ya maruz kalma, yıkanmamış ellerin doğrudan yiyecek veya ağızla teması ve ayrıca transdermal olarak gerçekleşir (91). Üç yaşın üzerindeki kişilerde BPA maruziyetinin en yaygın kaynağı olan diyetle maruziyetten sonra ikinci sırada termal kağıt makbuzlarının olduğu gösterilmiştir (93). Birkaç çalışma, bu tür makbuzlarla uzun süreli teması olan kasiyerlerin, genel popülasyona kıyasla (sırasıyla 2.4 mg/g ve 1.2 mg/g) idrarda bu bileşiğin daha yüksek konsantrasyonda olduğu göstermektedir (94).

Paketlemede kullanılan plastiklerde yedi grup kimyasal malzeme bulunmaktadır (Tablo 2.4). Geri dönüşüm kodları 1, 2, 4, 5 ve 6 olan malzemeler polimerizasyon veya paketleme formunda BPA içermediklerinden dolayı gıda ve içeceklere BPA sızmaz. Fakat geri dönüşüm kodları 3 veya 7 olanlar BPA içermektedir (79). BPA içeren bu malzemelerin gıdalara ve içeceklere temas etmeleri durumunda cüzi miktarda BPA'nın

gıdalara ve içeceklere geçmesine neden olur. Plastiklerde hasar oluşması durumunda ise BPA'nın gıdalara sızması artar. Normalde plastik maddelerden belirli ölçüde BPA salınımı olurken, bu plastiklerin ısıya maruziyeti esnasında BPA salınım hızında ve miktarında artış olur (77). Tolere edilebilir günlük alım miktarı (TDI), bir kimyasalın tüketicilerin sağlığı açısından kayda değer bir risk olmaksızın yaşam boyunca gıdalar ile günlük olarak alınabilen miktarı ifade eder. Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA = European Food Safety Authority) tarafından 2015 yılında yapılan BPA risk değerlendirmesinde, insan vücudunun günlük tolere edebileceği BPA miktarını, günde vücut ağırlığının kilogramı başına 4 mikrogramlık geçici bir TDI belirlemiştir (95).

Tablo 2.4. Paketlemede kullanılan plastiklerin geri dönüşüm kodları

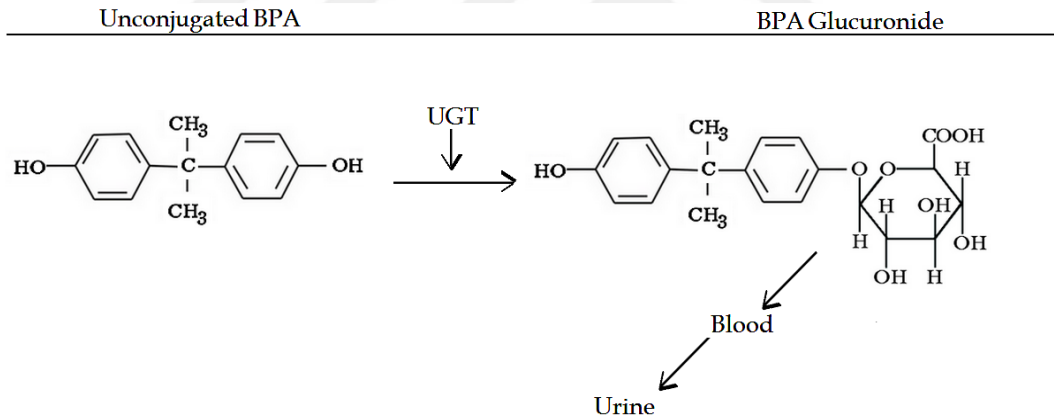
Grup 1	Polietilen Terefitalat (PET, PETE)
Grup 2	Yüksek Yoğunluklu Polietilen (HDPE)
Grup 3	Polivinil Klorür (PVC)
Grup 4	Düşük Yoğunluklu Polietilen (LDPE)
Grup 5	Polipropilen (PP)
Grup 6	Polistiren (PS)
Grup 7	Diğer

Yetişkinler ve çocuklarda BPA maruziyetinin en önemli kaynağı gıdalardır (96). Son zamanlarda BPA'ya maruziyette artış görüldüğü belirtilmiştir. ABD'de yapılmış bir araştırmada, 2003 ile 2004 yılları arasında 6 yaşından büyük 2517 bireyin %92,6'sının idrarında BPA tespit edilmiştir. Ortanca idrarda total BPA'nın seviyesi 2.6 µg/L olarak tespit edilmiş ve bu oranın 1988-1994 yıllarındaki ölçümlere (ortanca 1.3 µg/L) nazaran 2 katı kadar daha fazla olduğu görülmüştür (97). Bu sonuç zamanla BPA ile maruziyetin arttığını gösterir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin 2010 yılında yayınladığı raporda, BPA'nın bilhassa anne karnındaki dönemde ve çocukluk çağında olumsuz etkilere sebebiyet verebileceği belirtilmektedir (98). 2011 yılında Avrupa Birliği, BPA'nın bebek biberonlarında kullanılmasını yasaklamıştır (96). Hayvan

çalışmaları, BPA maruziyetinin üreme, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları da içine alan çoklu sağlık sorunlarına sebep olabileceğini göstermektedir (79).

2.4.2. Bisfenol A'nın Metabolizması

Oral yolla alınan BPA gastrointestinal sistemden emiliminin ardından insan karaciğerinde hızlı bir şekilde, CYP2C18, CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleriyle metabolize olur. Karaciğerdeki ilk geçişinde eliminasyona uğradıktan sonra üridin 5'-difosfo glukuronil transferaz (UGT) tarafından glukuronik asitle konjuge edilip major metaboliti bisfenol A glukronit (BPAG) yapısına dönüştürülür (Şekil 2.2). Bir kısım BPA ise sülfatla konjuge edilip minor metaboliti bisfenol A sülfata (BPAS) dönüştürülür. Yarılanma ömrü ortalama 6 saattir ve idrar ile yaklaşık 42 saat içinde atıldığı tespit edilmiştir. Fakat idrar ile atılım süresi yaş, cinsiyet ve maruz kalma dozu gibi faktörlere bağlı olarak değişim gösterebilmektedir (99).



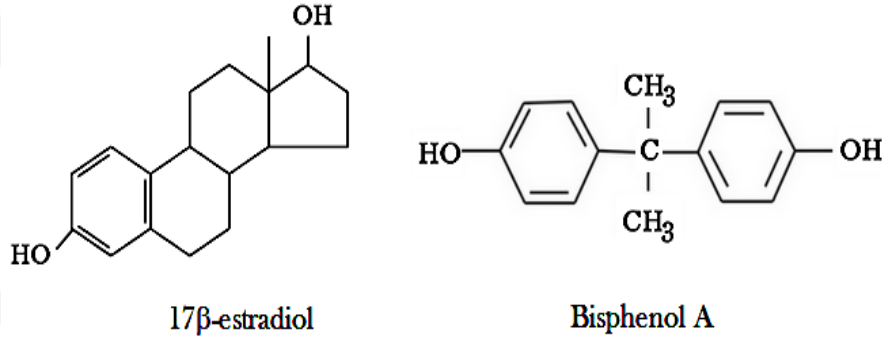
Şekil 2.2. Bisfenol A'nın glukuronidasyonu (83).

2.4.3. Bisfenol A'nın Organizmadaki Etkileri

Bisfenol A'nın primer endokrin bozukluk ile birlikte endojen östrojen aktivitelerinde değişiklik, tiroid hormonların fonksiyonlarında bozukluk, merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarında farklılık, immün sistemini baskılama ve ayrıyeten androjen sistemi üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte düşük dozlarda BPA alınmasının neticesinde farklı dokulardaki biyolojik etkilerinin çok çeşitli olduğu ve

lipofilik özellik gösterdiğinden insanlarda yağlı bölgelerde depolanabildiği belirtilmektedir (76).

Ksenoöstrojenler, östrojeni taklit eden çeşitli yapıya sahip kimyasallardır (100). BPA fenolik yapıda olması sebebiyle östrojenin reseptörleriyle etkileşime girebildiği ve endokrin reseptör (ER) bağımlı sinyal yollarıyla agonist veya antagonist olarak hareket edebildiği gösterilmiştir (Şekil 2.3) (101). Bu nedenle, BPA'nın kadınların ve erkeklerin kısırlığı, erken ergenlik, meme ve prostat kanserleri gibi hormon bağımlı tümörlerin ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi farklı metabolik bozuklukları da içine alan çeşitli endokrin bozuklukların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (36).



Şekil 2.3. Bisfenol A'nın 17β-estradiol ile yapısal benzerliği

Artan idrar BPA konsantrasyonu seviyeleri, ejakülatta azalan sperm sayısı ve bunun yanı sıra azalmış hareketliliği ve canlılığı ile ilişkilendirilmiştir (83). BPA'nın erkeklerde olduğu kadar kadınlarda da doğurganlığı bozan potansiyelinin patomekanizmi, hipotalamustaki östrojenik aktivitesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir, bu da gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) puls üreticinin düzgün işlevini bozar, dolayısıyla folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) yeterli salgılanması bozulur (102). Hayvan deneylerinden elde edilen veriler, BPA maruziyetinin erken ergenliğin nedeni olabileceğini göstermektedir. Prenatal sıçanların günde 2 mg/kg vücut ağırlığı BPA miktarına maruziyeti sonucu, kontrol grubu ile kıyaslandığında ergenliği hızlandırdığı görülmüştür (103).

Bisfenol A'ya maruz kalma ile ilişkili erken ergenlik ana mekanizmasının, pozitif geri bildirim mekanizmasıyla GnRH puls üreticinin aktivitesini uyaran, dolayısıyla hipofiz LH ve FSH sekresyonunda artışa neden olan zayıf östrojenik aktivitesinden kaynaklandığı görülmektedir (104).

Bisfenol A'nın meme kanseri patogenezinde potansiyel rolü hakkında raporlar vardır. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda, BPA maruziyeti sonucu insanlardaki meme kanserleri hücre hattında proliferasyon ve oksidatif stres artışına sebep olduğu bildirilmiştir (105). Menopozdan sonraki kadınlarda yüksek serum BPA düzeyleri, meme dokusu mamografik yoğunluğuyla da koreledir (106). BPA'ya mesleki maruziyetin meme kanseri insidansını arttırdığı da ileri sürülmektedir (107).

Bisfenol A, prostat kanseri gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceği ileri sürülmüştür. Prostat kanseri olan erkekler ile yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta erkek idrarlarında çok daha yüksek BPA düzeyleri tespit edilmiştir (108). İn vitro çalışmalarda, BPA'nın androjene duyarlı insan prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir (105). Ayrıca, BPA'ya maruz bırakılan sıçanlarda prostat ve epididim ağırlığında bir artış olduğu da gözlenmiştir (109).

Bir metabolik bozukluk olan obeziteye BPA etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, BPA dahil EBK'lara doğumdan önce maruz kalınması ile obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve lipid metabolizması prevalansı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (110). 10 mg/kg/gün BPA'ya maruz kalan farelerin, kontrol grubu ile kıyaslandığında 4 aylık iken daha yüksek plazma trigliserit düzeylerine ve artan vücut ağırlıklarına sahip oldukları görülmüştür (83).

Üreme dönemindeki kadınlarda en sık karşılaşılan endokrinopati olan PCOS, patogenezinde BPA etkisinin de olabileceği bir endokrin bozukluktur. PCOS'lu hastalarda, özellikle obezlerde, BPA serum konsantrasyonları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (111). PCOS'un çok karmaşık bir patogenezi süreci vardır. BPA'nın PCOS'un patogenezindeki rolü hakkında öne sürülen mekanizmalardan biri, hipotalamik GnRH puls üreticinin aktivasyonu ile plazma LH konsantrasyonunda sabit bir artışa sebep olmasıdır. Bu da yumurtalık androjen üretimini

uyarıp uygun yumurtalık folikülü gelişimini bozar (83). Ayrıca, BPA'nın yumurtalık androjen sentezini doğrudan arttırdığı gösterilmiştir (112).

2.4.4. Bisfenol A ve Tiroid Hormonları

Bisfenol A, hücrel sinyalleşme ve gen ekspresyonu (transkripsiyon) etkileşimi dahil olmak üzere, normal tiroid fonksiyonunu birçok şekilde bozabilir (113). İn vitro çalışmaların çoğu, BPA'nın tiroid hormon reseptörleri TR-alfa ve TR-beta'ya bağlandığını, böylece triiodotironinin (T3) etkisini antagonize ettiğini ve transkripsiyonel aktivitesini baskıladığını öne sürmektedir. Bazı çalışmalar, BPA'nın, özellikle çok düşük dozlarda, tiroid reseptörüne karşı bir agonist olarak hareket edebileceğini göstermiştir (114). BPA, insan serumunda olağan konsantrasyonlarda tespit edildiğinde, T3 ve tiroksin (T4) ile yapısal benzerliğine rağmen tiroid hormonu taşıma proteinlerine (insan serum albümini (HSA), transtiretin (TTR) ve tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)) bağlanmak için önemli bir rekabeti yoktur (115). BPA, farklı deiyodinaz türlerinin inhibisyonu ile ilişkili genler dahil olmak üzere tiroid homeostazını etkileyen çok sayıda genin ekspresyonu ile etkileşime girebilir. Ayrıca, tiroid peroksidaz aktivitesi üzerinde değil, tiroid foliküler hücreleri üzerinde doğrudan bir etki yoluyla tiroid hormon sentezinde yer alan genlerin ekspresyonunu bozar (114). Son olarak, translasyon sonrası seviyede sodyum-iyodür simporter (NIS) aracılı iyodür alımını inhibe eder (116).

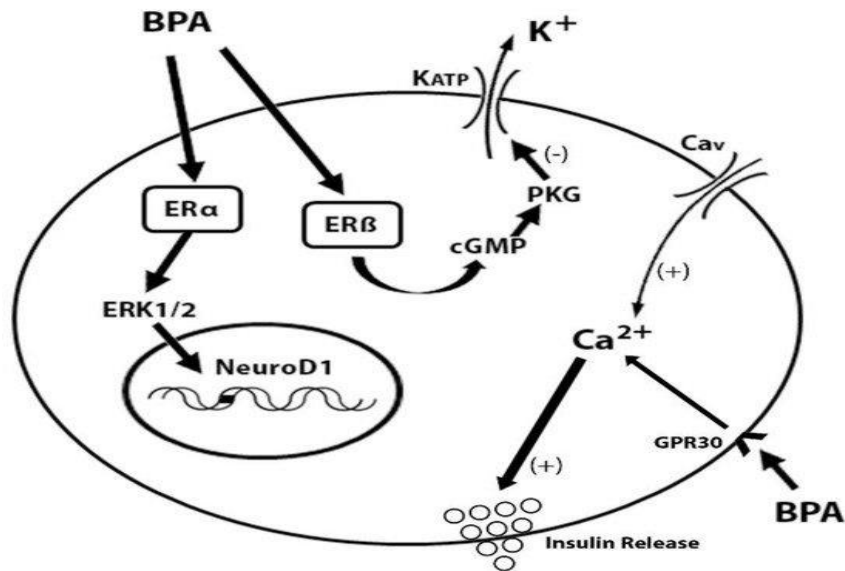
1346 yetişkinde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) çalışmasından bir insan kohortu üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmanın sonuçları, üriner BPA ile total T4 ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (117). Normal tiroid fonksiyonunun fetüsün gelişen beyni için önemli olduğu düşünüldüğünde, bu özellikle endişe vericidir (118). Bu maddelerin plasentayı geçebileceği ve geliştirmekte olan fetüsü etkileyebileceği unutulmamalıdır (119).

2.4.5. Bisfenol A ve Diyabet

Steroid yapıdaki östrojenin aktif formu olan östradiol (17 β östradiol), BPA ile diyabet ilişkisinde önemli rol oynayan bir hormondur. Kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, bağışıklık sistemi ile santral sinir sistemi için östradiolun önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda, östradiolun enerji dengesinde ve glukoz homeostazında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca östrojenin insülin

duyarlılığının sürdürülmesine fayda sağladığı ve östrojen eksikliğinin insülin direnci oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (120).

Östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β) reseptörlerinin her ikisi de hipotalamik çekirdekte bulunur, ancak ER α 'nın vücudun enerji dengesini kontrol etme açısından ana izoform olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışma, BPA'nın ER'nin (mER) membrana bağlı formlarına ve bir transmembran ER reseptörü olan G proteini bağlı reseptör 30 (GPR30)'a yüksek afinite ile bağlandığını göstermiştir. Östrojenik aktivitesine ek olarak, BPA'nın diğer nükleer reseptörlerle etkileşime girdiğine dair artan kanıtlar vardır, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda, örneğin ER'den daha düşük afinite ile tiroid hormon reseptörüne (TR) bağlanır. Pankreas β -hücrelerinde, uyarıcı glikoz konsantrasyonlarının varlığında, düşük BPA konsantrasyonları, siklik guanozin monofosfat (cGMP) tarafından protein kinaz G (PKG)'nin aktivasyonuna neden olur ve ER β yoluyla ATP-duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanal aktivitesini hızla azaltır, glikoz kaynaklı kalsiyum [Ca²⁺] sinyallerini ve insülin salınımını artırır. Ayrıca, nörojenik diferansiyasyon faktörü 1 (NeuroD1) aktive eden ER α ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK1/2) aracılığıyla insülin gen transkripsiyonunda bir aktivasyonu vardır (Şekil 2.4) (121).



Şekil 2.4. β -hücrelerinde BPA'nın etki mekanizması.

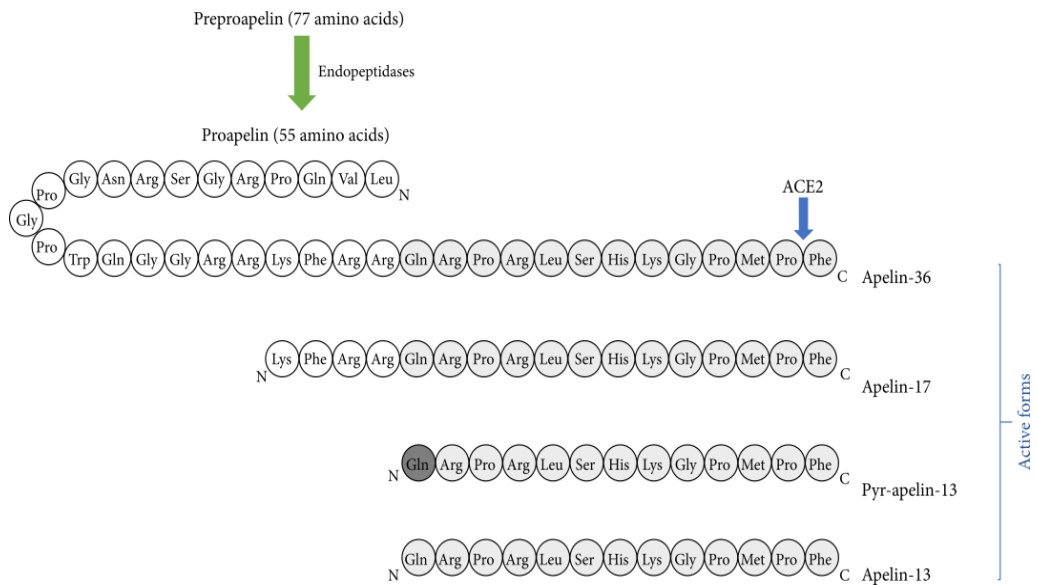
Bisfenol A ve diyabet arasındaki ilişkiyi incelemek için birçok araştırma yapılmıştır. Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda, BPA'ya maruz kalınmasının insülin direncinde ve kanın glukoz dengesinde değişime neden olduğu gösterilmiştir. İn vivo deneylerde, yetişkin erkek fareler dört gün süre ile 100 µg/kg BPA'ya maruz bırakılmış ve bu maruziyetin insülin direnci ile glukoz intoleransının uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir (68). Fransa'da yapılan bir araştırmada, diyabet hastası olmayan 755 birey 9 yıl süresince takip edilmiş ve idrar BPA düzeyleri değerlendirilmiştir. Takip sürecinde 201 bireyde T2DM hastalık teşhisi konulmuştur. Bu araştırma, pankreatik beta hücrelerin disfonksiyonu dahil BPA'nın diyabetin gelişimiyle ilgili işlemlere etki ederek T2DM etiyolojisinde önemli etkisinin olabileceğini göstermektedir (122). NHANES 2003-2008 yılları arasındaki veriler kullanılıp yapılmış bir araştırmada, yirmi yaş üstü 467'si diyabet hastası olan 3967 kişi takip edilmiştir. Çalışmada sonuç olarak serum BPA düzeyleri ile diyabet arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (123). Diyabet ile BPA arasında pozitif ilişkiyi gösteren çalışmalar olduğu gibi herhangi bir ilişkinin tespit edilmediği çalışmalar da bulunmaktadır. NHANES 2005-2006 yılları arasındaki veriler kullanılarak 18-74 yaş arası 1493 katılımcıyla yapılan bir çalışmada, idrar BPA düzeyleri ile diyabet arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı gösterilmiştir (124).

2.5. Apelin (APLN)

Adipoz doku, özel bir bağ dokusu olup erişkin memelilerde adiposit olarak da bilinen lipid dolu hücrelerin zayıf kimyasal etkileşimleriyle oluşmaktadır. Organizmanın en büyük enerji kaynağı yağ dokusunun olduğu bilinmekle beraber, enerjinin yağ doku hücrelerinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerin kontrolündedir. Adipositlerden ve adipositler arası bağ doku hücreleri tarafından salgılanan proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkiler gösterdiği bulunmuştur. Adipoz doku enerji deposu olarak görev almakla birlikte aktif bir endokrin organ olarak da işlev görür. Bununla beraber, yağ dokosundan birçok adipokin üretilip dolaşıma salınmaktadır. Adipokinlerin yeni bir üyesi olan apelin hormonu, lokal ve sistemik etkilerinden dolayı enerji metabolizmasında, kardiyovasküler fonksiyonlarda, insülin duyarlılığında ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkiler gösterir (125).

2.5.1. Apelin Yapısı

Apelin, adipokinlerin yeni bir üyesi olan peptid yapılı bir hormondur (126). Tatemoto ve arkadaşları tarafından 1998’de sığır mide öz suyundan izole edilmiştir. Apelin, 1993’te tanımlanan daha önce “orfan” (endojen ligandı bilinmeyen) reseptör olarak kalan ve G protein kenetli bir reseptör olan apelin reseptörünün (APLNR/APJ) endojen bir ligandıdır (127). Apelinin çok sayıda fizyolojik görevi bulunmakta ve bu görevlerini APJ’ye bağlanarak yerine getirmektedir (126). İnsan apelinini, Xq 25-26 kromozomunda yer alan APLN geni tarafından kodlanır. Bu peptid, 77 amino asitlik bir preproapelin öncüsüne sahiptir ve farklı biyolojik aktivitelere sahip çoklu moleküler formlarda bulunur. Doğal preproapelin, enzimatik hidrolizin bir sonucu olarak aktif formlara dönüşür: apelin-36, apelin-17, apelin-13 ve piroglutamat-apelin-13 (Şekil 2.5). Apelin’in daha kısa formları (apelin-13), daha uzun formlardan (apelin-36) çok daha yüksek biyolojik etki gösterir; bu nedenle apelin-13, apelinin çeşitli fizyolojik fonksiyonlarını araştırmak için birçok farklı in vitro ve in vivo deneyde kullanılmıştır (127). Ayrıca, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2’nin (ACE2) baskın apelin peptitleri olan pir-apelin-13 ve apelin-17’yi parçalayabilir (128).



Şekil 2.5. Doğal apelin ve apelin izoform yapısının amino asit dizisi. ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2.

Plazmadaki apelinin asıl formlarının apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 olduğu kabul edilmektedir (129). Peptidin insan plazmasındaki düzeyinin $89.8 \pm 5,3$ pg/ml olduğu ve dolaşımdaki yarılanma ömrü ise yaklaşık 8 dakika olduğu tespit edilmiştir (125). Fakat plazma apelin konsantrasyonunun diğerk dokulara göre daha az olduğu bilinmektedir. Bu da apelin hormonunun dolaşımdaki bir endokrin faktör olması ile beraber, nörotransmitter olarak parakrin etki de gösterebileceğini düşündürmektedir (130).

2.5.2. Apelin ve APJ Reseptörünün Ekspresyonu

Apelin ekspresyonu (mRNA ve protein) mide, beyin, kalp, akciğer, rahim ve yumurtalık gibi çeşitli doku ve organlarda bulunmuştur. Ayrıca sıçanlarda akciğer, dalak, karaciğer, pankreas ve yağ dokuları gibi birçok organdaki küçük arterlerin endotelinde apelin lokalizasyonu tespit edilmiştir (127). Adiposit farklılaşması sırasında apelin ekspresyonu artar ve sentezi büyüme hormonu (GH) veya tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve adipositlerden apelin sentezini artıran insülin gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenir (131).

APJ'nin gen ve protein ekspresyonu, beyin, yumurtalık, böbrek, pankreas, meme ve kalp dahil olmak üzere çeşitli dokularda gösterilmiştir. Ayrıca, insanlarda APJ ekspresyonu insan beyni ve dalakta yüksek iken yumurtalık ve plasentada biraz daha düşüktü. Buna karşılık, sıçan ve farelerin kalp hücrelerinde en yüksek APJ ekspresyonu gözlemlendi (132). APJ ekspresyonları, östrojenler, insülin, siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi birçok faktör tarafından düzenlenir ve güçlü beyin stresi, adipoz doku hücreleri tarafından APJ salgılanmasını önemli ölçüde uyarır (133).

2.5.3. Apelinin Fonksiyonu

Apelin sinyal yolu, kan basıncı ve kan akışı, su ve gıda alımı, enerji metabolizması ve bağışıklık fonksiyonu gibi kardiyovasküler sistemin merkezi ve periferik düzenlenmesinde rol oynar. Apelin, nitrik oksit (NO) salınımını tetikleyerek endotel bağımlı vazorelaksasyona neden olur ve miyokardiyal kontraktileti artırır. Ayrıca, apelinin, bir in vivo çalışmada endotel hücre proliferasyonunu, göçünü ve kan damarlarının gelişimini indükleyen güçlü bir anjiyojenik faktör olduğu bildirilmektedir. APJ mRNA ekspresyonu, sıvı homeostazının kontrolü için kritik olan beyin bölgelerinde tespit edilmesi apelinin su dengesinin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Obezite ile beyaz yağ dokusunda ve plazmada apelin

ve APJ mRNA seviyeleri kontrol deneklerine göre arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, obezitenin hiperinsülinemi ile ilişkili olması olasıdır, bu nedenle apelin ekspresyonundaki artışın ana nedeni olabilir (127). Öte yandan, apelin insülin salınımını inhibe eder (134). Heinonen ve arkadaşları plazmadaki apelin düzeyi ile vücut kitle indeksi (BMI) arasında pozitif bir korelasyon gösterdi (135). Ayrıca, yeme bozukluğu olan genç kadınlara dayalı araştırma çalışmaları, obez hasta grubunda en yüksek apelin düzeyini göstermiştir (134). Apelin serum seviyeleri, farelerde ve insanlarda beslenme durumu ve paralel insülin plazma seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca, obez ve tip 2 diyabetik deneklerde ve hiperinsülinemik obez farelerde apelin plazma konsantrasyonları artmıştır (127). Farelerde apelin, pankreas adacıklarında glukoz ile uyarılan insülin salgılanmasını inhibe ederek, glukoz homeostazı ile bir bağlantı olduğunu düşündürür (136). Son zamanlarda, farelerde 14 günlük bir apelin tedavisinin beyaz yağ dokusunun ağırlığını ve insülin ve trigliseritlerin serum seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Buda apelinin enerji metabolizmasında bir rolü olduğunu düşündürmüştür (137). Literatür verileri, apelinin inflamatuvar mediatörlerin salınımı üzerinde anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğunu da belgelemiştir (138). Ayrıca adipositlerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımını inhibe eder ve antioksidatif enzimlerin ekspresyonunu destekler (139). Ek olarak, apelin lenfatik tümörün ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir, çünkü aşırı ekspresyonu sıçan malign hücrelerinde kanıtlanmıştır (140).

2.5.4. Apelin, İnsülin ve Diyabet

Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular, insülin direnci sırasında apelin tedavisinin, hiperinsülinemi ve yağlanmanın azaltılması ve glukoz alımının ve yakıt tüketiminin uyarılması dahil olmak üzere bir dizi koordineli yararlı etkiyi tetiklediğini göstermektedir (141). Kastaki insülin direnci, bozulmuş glukoz alımı, azalmış glikojen sentezi, yetersiz yağ oksidasyonu, yağ birikimi ve hücrel stres ile karakterizedir. İskelet kasında apelinin hem in vitro hem de hayvan modellerinde genel insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (142).

İnsanlarda, bozulmuş glukoz metabolizması varlığında apelin regülasyonu ile ilgili kanıtlar halen tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, T2DM'si olan çok küçük obez hasta popülasyonlarında apelin düzeylerinin arttığını bulmuştur (143). Başka bir çalışmada, T2DM'li hastaların serum apelin seviyesinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek

seviyede olduğu fakat T1DM'li hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında ise apelin seviyeleri açısından önemli bir farkın olmadığını göstermişlerdir (144). Diğer bir çalışmada ise bu çalışmanın tam tersine, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, T2DM'li hastalarda düşük apelin seviyeleri bildirilmiştir (145). Yine başka bir çalışmada plazma apelin seviyeleri, yeni teşhis edilen T2DM'li grupta kontrol deneklerine kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü (146). T1DM'li çocuklarda yapılan bir çalışmada ise T1DM'li hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla dolaşımdaki apelin düzeylerinin artmış olduğunu, ancak apelin ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (147).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.08.2020 tarih ve 2020/228 karar numarası ile onaylanmış ve Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TF. DT. 21. 26 proje numarası ile desteklenmiştir. Hastalara ve ailelerine çalışma ile ilgili detaylı bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı.

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları Seçimi

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvurup yeni T1DM tanısı konulmuş 0-18 yaş arası 74 hasta ve aynı yaş grubundan genel çocuk polikliniğinde obez olmayan son bir ayda poliüri, polidipsi ve polifaji gibi diyabet belirtileri taşımayan baş ağrısı şikayetiyle, büyüme geriliği şikayetiyle veya kontrol amaçlı muayeneye gelip muayenelerinde sağlıklı olduğu tespit edilmiş T1DM hastalarının 30 sağlıklı kardeşi ve 35 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 139 gönüllü dahil edildi.

Hastaların diyabet tanısı; açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) ise veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saatte ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ise veya diyabet semptomları (poliüri, polidipsi ve polifaji gibi) ile birlikte tokluk plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ise veya glikolize hemoglobinin (HbA1c) ≥ 6.5 olmasıyla konulmuştur. Diyabet tanıları ADA tarafından belirlenen mevcut diyabet tanı kriterleri kılavuzuna göre konuldu (148).

Tüm katılımcıların fizik muayenesi ile kilo ve boy ölçümleri yapıldı. Tüm çocukların BMI (Vücut Kitle İndeksi): $\text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m)}^2$ formülüne göre hesaplandı. Katılımcılar yaş, cinsiyet, tanı konma tarihi, mevcut hastalıkları, tansiyon durumları, kullandıkları ilaçlar, sigara içip içmedikleri yönünden sorgulandı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 0-18 yaş aralığında olmak
2. Hasta grubu için yeni T1DM tanısı almış olmak

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaş üzeri olanlar
2. Hastalar için T1DM dışında inflamatuvar, sistemik yada metabolik bir hastalık tanısı almış olmak
3. Sağlıklı kontroller için herhangi bir inflamatuvar, sistemik yada metabolik bir hastalık tanısı almış olmak
4. Aktif sigara kullanımı
5. Çalışmaya katılım onayı vermemek

3.2. Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Materyallerin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.30-09.30 arasında alınan kan örnekleri jelli serum (sarı kapaklı) tüplerine, Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren (mor kapaklı) tüplere alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden aynı gün HbA1c ölçümü yapıldı. Jelli serum tüplerine alınan kan örnekleri oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Pıhtılaşma sonrası kan örnekleri 4000 rpm de 20 dakika santrifüj edilip serum kısmı alındı ve etiketlenmiş eppendorf tüplere konularak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Tüm katılımcılardan alınan numuneler için BPA içermeyen materyaller kullanıldı.

3.2.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Serum total kolesterol (mg/dL), LDL-kolesterol (mg/dL), HDL-kolesterol (mg/dL) ve trigliserit (mg/dL) düzeyleri enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Serum TSH (mU/L), anti-TG (IU/mL), anti-TPO (IU/mL), serbest T4 (ng/dL) ve serbest T3 (ng/L) düzeyi kemilüminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile Beckman Coulter Dxi 800 otoanalizöründe Beckman Coulter ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Serum C-peptid (µg/L) düzeyi kemilüminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile Siemens Immulite 2000 XPİ otoanalizöründe siemens ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

Tam kanında HbA1c yüzdesinin tayini için yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile Bio-Rad VARIANT II TURBO cihazında Bio-Rad ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

3.2.3. Bisfenol A Ölçümü

Serum örneklerinin BPA düzeyleri ticari olarak temin edilen kit (Cat. No. E4284Hu, Bioassay Technology Laboratory, Çin) kullanılarak enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Çalışma öncesi 2-8 °C'de muhafaza edilen ELISA kit reaktiflerinin ve -80°C muhafaza edilen serum örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standart kuyucuklarına standartlardan (240; 120; 60; 30; 15 ve 7,5 ng/mL) 50 µl konuldu. Numune kuyucuklarına önce 40 µl numune eklendi ve ardından 10 µl anti-BPA antikoru eklendi. Daha sonra numune ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve iyice karıştırıldıktan sonra mikrolaka 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar yıkama tamponu ile yıkanıp serum örneklerinin ve standartların konulduğu her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından 50µl substrat solüsyonu B eklendi. Daha sonra mikrolaka karanlık ortamda 37 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenip 10 dakika içerisinde mikrolaka okuyucu (BioTek Instruments, Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı.

3.2.4. Apelin Ölçümü

Serum örneklerinin Apelin düzeyleri ticari olarak temin edilen kit (Cat. No. E2014Hu, Bioassay Technology Laboratory, Çin) kullanılarak enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Çalışma öncesi 2-8 °C’de muhafaza edilen ELISA kit reaktiflerinin ve -80°C muhafaza edilen serum örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standart kuyucuklarına standartlardan (1600; 800; 400; 200; 100 ve 50 ng/L) 50 µl konuldu. Numune kuyucuklarına önce 40 µl numune eklendi ve ardından 10 µl anti-APLN/AP antikoru eklendi. Daha sonra numune ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve iyice karıştırıldıktan sonra mikrolaka 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar yıkama tamponu ile yıkanıp serum örneklerinin ve standartların konulduğu her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından 50µl substrat solüsyonu B eklendi. Daha sonra mikrolaka karanlık ortamda 37 °C’de 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenip 10 dakika içerisinde mikrolaka okuyucu (BioTek Instruments, Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro-wilk testi ile test edilmiştir. Ölçümlerin 2 den fazla grupta karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi ve LSD çoklu karşılaştırma testleri (normal dağılan değişkenler için) ve Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri (normal dağılmayan değişkenler için) kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin 2 grup arasında karşılaştırılmasında Mann whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile ve sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS for Windows version 22 programı kullanılmış ve $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplarının yaş ortalamaları bakımından karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,152$) (Tablo 4.1). Benzer şekilde gruplar BMI ortalamaları bakımından karşılaştırılmasında hasta grubunun BMI ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,054$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş ve BMI bakımından karşılaştırılması

	Hasta (n=74)	Hasta yakını (n=30)	Sağlıklı (n=35)	
Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P
Yaş (Yıl)	9,24 $\pm$ 4,56	9,31 $\pm$ 4,73	7,45 $\pm$ 5,12	0,152
BMI (kg/m ²)	18,02 $\pm$ 3,11	16,7 $\pm$ 2,87	16,81 $\pm$ 3,08	0,054

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Tekyönlü varyans analizi (One-way ANOVA).
SS: Standart Sapma

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplarının cinsiyet bakımından karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,592$) (Tablo 4.2). Benzer şekilde grupların yaş sınıfı bakımından karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,465$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların cinsiyet ve yaş sınıfı bakımından karşılaştırılması

		Hasta (n=74)	Hasta yakını (n=30)	Sağlıklı (n=35)	P
		n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	37 (50)	15 (50)	14 (40)	0,592
	Kadın	37 (50)	15 (50)	21 (60)	
Yaş sınıf (Yıl)	≤6 yaş	21 (28,4)	9 (30)	14 (40)	0,465
	>6 yaş	53 (71,6)	21 (70)	21 (60)	

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Ki-kare testi.

4.2. Bisfenol A

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında BPA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun BPA düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,010$). Hasta grubunun BPA düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun BPA düzeyi ile sağlıklı grubunun BPA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,654$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Gruplar arası TSH, serbest T3, serbest T4, HbA1c, C-peptid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, BPA ve apelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=74)	Hasta yakını (n=30)	Sağlıklı (n=35)	
Değişkenler	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	P
HbA1c (%)	12,61 ± 2,96	5,31 ± 0,32	5,27 ± 0,45	0,001*
Serbest T4 (ng/dL)	0,92 ± 0,28	0,99 ± 0,17	1,08 ± 0,16	0,004*
TSH (mU/L)	2,39 ± 2,22	2,21 ± 1,11	2,19 ± 0,99	0,705
	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	
C-peptid (µg/L)	0,31 [0,16-0,58]	1,31 [0,87-1,93]	2,21 [1,53-3]	0,001*
Serbest T3 (pg/mL)	3,36 [2,96-4,04]	3,64 [3,53-4]	3,86 [3,39-4,11]	0,034*
Total kolesterol (mg/dL)	175 [149-219]	154,5 [135-172]	150 [134-165]	0,003*
LDL-kolesterol (mg/dL)	102,5 [94-127]	93,5 [78-110]	90 [77-103]	0,005*
HDL-kolesterol (mg/dL)	41 [34-48]	48,5 [43-56]	54 [50-58]	0,001*
Trigliserit (mg/dL)	161 [107-273]	74,5 [62-97]	69 [55-85]	0,001*
Bisfenol A (ng/mL)	72,34 [66,63 -87,19]	49,23 [45,12-87,17]	53,17 [18,22-96,1]	0,001*
Apelin (ng/L)	175,87 [143,52-230,54]	217,56 [186,49-416,44]	296,62 [148,03-740,49]	0,001*

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Tekyönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testi.

Tablo 4.4. Bisfenol A düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar	P
Hasta grubu Hasta yakını grubu	0,010*
Hasta grubu Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu Sağlıklı grubu	0,654

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

4.3. Tiroid Hormonları

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında TSH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,705$) (Tablo 4.3).

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında serbest T3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,034$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun serbest T3 düzeyi ile hasta yakını grubunun serbest T3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,127$). Hasta grubunun serbest T3 düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,011$). Hasta yakını grubunun serbest T3 düzeyi ile sağlıklı grubunun serbest T3 düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,414$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Serbest T3 düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,127
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,011*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,414

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında serbest T4 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,004$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun serbest T4 düzeyi ile hasta yakını grubunun serbest T4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,167$). Hasta grubunun serbest T4 düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun serbest T4 düzeyi ile sağlıklı grubunun serbest T4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,110$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Serbest T4 düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,167
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,110

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, LSD çoklu karşılaştırma testi.

4.4. Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti-TPO) ve Tiroglobulin Antikor (Anti-TG)

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplarının anti-TPO pozitifliği ve anti-TG pozitifliği bakımından karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,001 ve p=0,001) (Tablo 4.7). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun anti-TPO pozitifliği ve anti-TG pozitifliği hem hasta yakını hem de sağlıklı gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,001 ve p=0,001).

Tablo 4.7. Grupların anti-TPO ve anti-TG pozitifliği bakımından karşılaştırılması

		Hasta	Hasta yakını	Sağlıklı	P
		n(%)	n(%)	n(%)	
Anti-TPO	Pozitif	10 (15,9)	0 (0)	0 (0)	0,001*
	Negatif	53 (84,1)	30 (100)	35 (100)	
Anti-TG	Pozitif	6 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0,001*
	Negatif	52 (89,7)	30 (100)	35 (100)	

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Ki-kare testi.

4.5. Apelin

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında apelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun apelin düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Hasta grubunun apelin düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun apelin düzeyi ile sağlıklı grubunun apelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,771$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Apelin düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,001*
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,771

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

4.6. Lipit Profili

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında total kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,003$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun total kolesterol düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,019$). Hasta grubunun total kolesterol düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun total kolesterol düzeyi ile sağlıklı grubuna total kolesterol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,314$). (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Total kolesterol düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,019*
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,314

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,005) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun LDL-kolesterol düzeyi ile hasta yakını grubunun LDL-kolesterol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,061). Hasta grubunun LDL-kolesterol düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,001). Hasta yakını grubunun LDL-kolesterol düzeyi ile sağlıklı grubu LDL-kolesterol düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,146) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. LDL-kolesterol düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,061
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,146

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun HDL-kolesterol düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$). Hasta grubunun HDL-kolesterol düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun HDL-kolesterol düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p=0,038$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. HDL-kolesterol düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,004*
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,038*

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında trigliserit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun trigliserit düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hasta grubunun trigliserit düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun trigliserit düzeyi ile sağlıklı grubuna trigliserit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,618$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Triglicerit düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,001*
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,618

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

4.7. C-peptid

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında C-peptid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,001) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun C-peptid düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). Hasta grubunun C-peptid düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). Hasta yakını grubunun C-peptid düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (p=0,029) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. C-peptid düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,001*
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,029*

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Dunn çoklu karşılaştırma testi.

4.8. Hemoglobin A1c

Hasta, hasta yakını ve sağlıklı gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.3). Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde hasta grubunun HbA1c düzeyi hasta yakını grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hasta grubunun HbA1c düzeyi sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Hasta yakını grubunun HbA1c düzeyi ile sağlıklı grubunun HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,952$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. HbA1c düzeyi için çoklu karşılaştırma test sonucu

Karşılaştırılan gruplar		P
Hasta grubu	Hasta yakını grubu	0,001*
Hasta grubu	Sağlıklı grubu	0,001*
Hasta yakını grubu	Sağlıklı grubu	0,952

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, LSD çoklu karşılaştırma testi.

4.9. Hastalarda BPA ile Demografik ve Klinik Değişkenler Arasındaki İlişki

Bisfenol A düzeyi, yaşı ≤ 6 olan hastalarda yaşı >6 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,009$). Ayrıca sıcak mevsimde başvuran hastaların BPA düzeyi soğuk mevsimde başvuran hastaların BPA düzeyi ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,006$) (Tablo 4.15). Hastalarda BPA ile cinsiyet, ergenlik, C-peptid, anti-TPO pozitifliği ve anti-TG pozitifliği arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla; $p=0,310$, $p=0,180$, $p=0,378$, $p=0,950$, $p=0,677$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastalarda BPA ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki

		Bisfenol A (ng/mL)		
Değişkenler		n	Medyan[%25- %75]	P
Yaş sınıfı (Yıl)	≤6 yaş	15	92,18 [72,8 -131,35]	0,009*
	>6 yaş	52	70,81 [66,39 -80,49]	
Cinsiyet	Erkek	33	72,8 [67,64 -87,42]	0,310
	Kadın	34	71,1 [66,16 -82,24]	
Ergenlik	Evet	39	71,59 [66,47 -80,72]	0,180
	Hayır	28	76,76 [67,38 -99,13]	
C-peptid (µg/L)	Pozitif	21	71,59 [68 -72,8]	0,378
	Negatif	45	76,3 [66,31 -92,18]	
Anti-TPO (IU/mL)	Pozitif	10	71,01 [66,63 -78,38]	0,950
	Negatif	47	72,27 [66,16 -82,24]	
Anti-TG (IU/mL)	Pozitif	6	71,01 [66,63 -76,3]	0,677
	Negatif	48	72,27 [65,95 -83,87]	
Başvuru mevsimi	Soğuk	31	68,04 [62,4 -76,4]	0,006*
	Sıcak	36	78,97 [69,57 -93]	

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Mann whitney u testi.

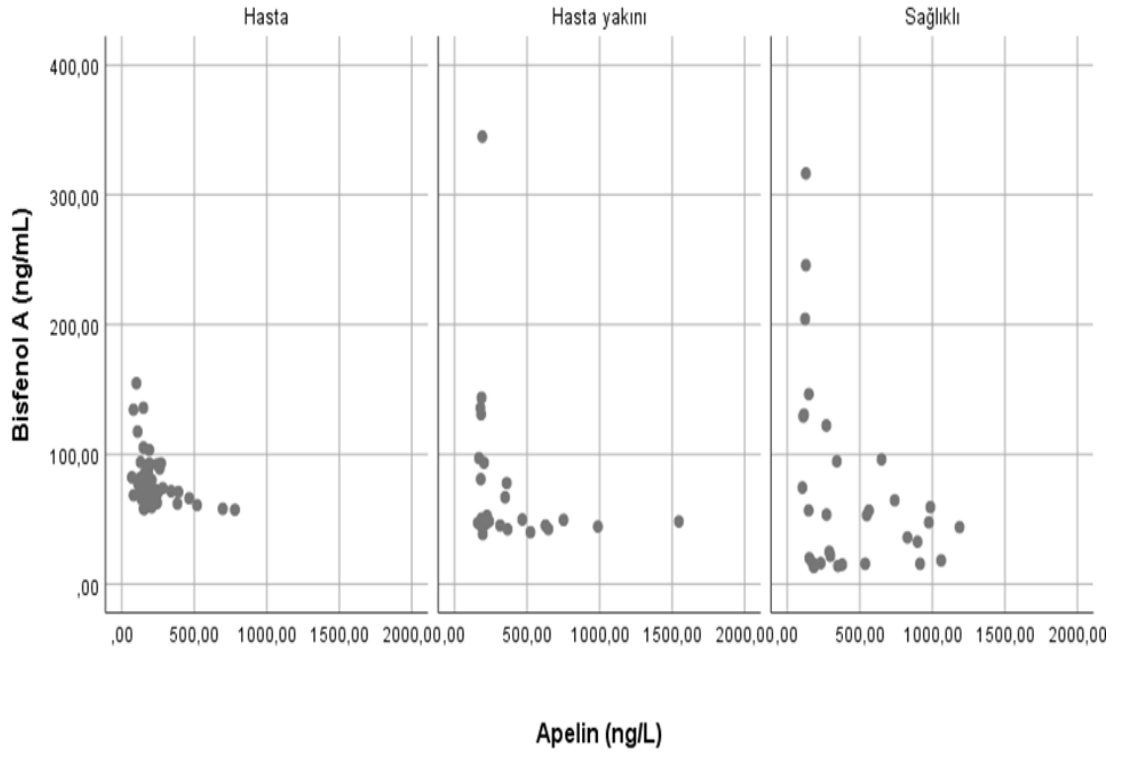
4.10. Korelasyon Analizi

Yapılan korelasyon analizine göre hasta, hasta yakını ve sağlıklı grubunda BPA ile apelin arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $r = -0,414$, $p = 0,001$; $r = -0,502$, $p = 0,008$; $r = -0,424$, $p = 0,017$) (Tablo 4.16) (Şekil 4.1). Her üç grupta BPA ile diğer değişkenler arasında ise herhangi bir anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tüm gruplarda BPA ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi

		Hasta	Hasta yakını	Sağlıklı
		Bisfenol A (ng/mL)	Bisfenol A (ng/mL)	Bisfenol A (ng/mL)
Yaş (Yıl)	r	-0,216	-0,249	-0,052
	p	0,079	0,201	0,781
BMI (kg/m ²)	r	-0,083	0,397	-0,014
	p	0,588	0,128	0,947
HbA1c (%)	r	-0,162	0,152	-0,032
	p	0,193	0,441	0,864
C-peptid (µg/L)	r	-0,200	0,081	0,127
	p	0,107	0,682	0,497
Serbest T3 (pg/mL)	r	0,135	0,191	-0,061
	p	0,360	0,330	0,743
Serbest T4 (ng/dL)	r	-0,098	0,302	0,162
	p	0,451	0,118	0,383
TSH (mU/L)	r	-0,042	0,162	0,237
	p	0,757	0,410	0,199
Total kolesterol (mg/dL)	r	0,010	-0,277	-0,053
	p	0,964	0,154	0,779
LDL-kolesterol (mg/dL)	r	-0,105	-0,220	0,095
	p	0,661	0,260	0,610
HDL-kolesterol (mg/dL)	r	0,201	-0,155	0,121
	P	0,409	0,430	0,515
Trigliserit (mg/dL)	r	-0,120	0,182	-0,135
	p	0,606	0,354	0,470
Apelin (ng/L)	r	-0,414	-0,502	-0,424
	p	0,001*	0,008*	0,017*

*p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı



Şekil 4.1. Bisfenol A ve apelin arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği

5. TARTIŞMA

Diyabet hastalarının %5-10'unu kapsayan T1DM hastalığı, çoğunlukla otoimmün mekanizmalar sebebiyle pankreasın beta hücre yıkımına bağlı olarak insülinin yetersiz salınımı ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (11). Hastaların yaklaşık %80-90'ında pankreas adacık hücrelerine karşı antikorların oluştuğu ve otoimmün beta hücre inflamasyonun geliştiği saptanmıştır (12). T1DM insidansı tüm dünyada çocuklarda artmaktadır ve bu hızlı değişim sadece genetik yatkınlıkla açıklanamaz (5). T1DM gelişiminde birçok faktörün sorumlu olduğunu, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin tetikleyici rol oynadığı ve otoimmün süreci başlattığı ileri sürülmüştür (12). Epidemiyolojik çalışmalar, T1DM hastalarının akrabaları arasında hastalığın daha yüksek bir insidansını (kardeşlerde %6'ya karşılık genel popülasyonda %0.4) göstermiştir, bu da T1DM'nin nedeni olarak genetik faktörlerin rolünün altında yatan sebeptir (15). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, çevresel faktörlerin otoimmüniteyi başlatarak ve/veya beta hücre yıkımına katkıda bulunarak T1DM gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir (5).

Vücut homeostazı, üreme ve gelişim sürecinden sorumlu olan hormonların; sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, metabolizmasını, bağlanması veya eliminasyonunu etkileyen eksojen ajanlar endokrin bozucu kimyasallar (EBK) olarak tanımlanır (36).

Bisfenol A, epoksi reçinelerinde, polikarbonat yapılı plastiklerin üretiminde yaygın bir şekilde kullanılan ve sentetik olarak üretilen kimyasal bir maddedir (6). Birçok çalışmada BPA'nın östrojenik özellik göstermesi nedeniyle EBK olarak nitelendirilmiş ve 1938 yılında insanların östrojen reseptörüne (ER) bağlanıp aktive ettiği Dodds ve Lawson tarafından bulunmuştur (74). Aşırı derecede dayanıklı, darbelere ve ısıya karşı dirençli, çok iyi şeffaflık ve polimerler ile kusursuz uyumluluk gibi eşsiz özelliklere sahip olmasından dolayı BPA'nın dünya geneli üretim miktarı yüksek boyutlara ulaşmış durumdadır (8). Günlük yaşamda kullanılan biberonların, gıda paketlerinin, deterjanların, oyuncakların, gözlük camlarının ve su damacanelerinin yapısında BPA bulunmakta ve kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. BPA'nın özellikle bebekler ve çocuklar başta olmak üzere tüm yaş gruplarında obeziteden kansere birçok hastalığa

neden olabildiği ileri sürülmüştür (6). ABD’de yapılmış bir araştırmada, 6 ve daha üstü yaş grubundaki bireylerin %93’ünde ölçülebilir düzeyde BPA bulunmuştur (7).

Bisfenol A maruziyeti, en sık oral ve inhalasyon yoluyla gerçekleşmektedir. Vücuda giren BPA’nın önemli bir kısmı glukuronik asitle konjuge edilip idrar ile atılmakta ise de yağ dokusunda birikebildiği de gösterilmiştir (149). Literatürde büyük olgu gruplarında BPA analizlerinin idrar örneklerinde yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmada idrar BPA yerine serum BPA düzeylerinin kullanılması bir kısıtlılık olarak görülebilir. Fakat BPA’nın lipofilik özellikte bir kimyasal olması ve insanların yağ dokularında birikebilmesi, serum düzeylerinin BPA’yı değerlendirmek için yeterli olabileceğine işaret etmektedir.

Bisfenol A’nın diyabet ile ilişkili olduğuna dair öngörüler, hayvanlar ile yapılan çalışmalar ve in vitro deneyler ile elde edilmiştir. İnsanlarda T1DM ve BPA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar ile aralarındaki ilişki incelenmeye çalışılmış ancak birbirine zıt sonuçlar alınmıştır. İnce ve arkadaşları, T1DM ile izlenen çocukların idrar BPA düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırarak BPA maruziyeti ile T1DM arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmiş ve T1DM grubunun idrar BPA düzeylerini kontrol grubuna göre sayısal olarak daha yüksek bulmalarına karşın aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (8). Bodin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, BPA maruziyetinin pankreasın β -hücrelerini etkileyebileceğini ve bir T1DM hayvan modelinde insülin ve diyabet gelişimini hızlandıran otoimmüniteyi destekleyebileceğini bulmuşlardır (150). Yine başka bir çalışmada Tosirisuk ve arkadaşları çocuk ve ergenlerde idrar BPA düzeyleri ile T1DM arasındaki ilişkiyi incelemiş ve T1DM grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek idrar BPA seviyesine sahip olduğunu bulmuşlardır (151).

Vaka-kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışmada 0-18 yaş grubunda yeni T1DM tanısı almış hastaların serum BPA düzeyleri ile hastaların kardeşleri ve sağlıklı çocukların serum BPA düzeylerini karşılaştırdık. Çalışmada yeni tanı konmuş T1DM’li çocukların serum BPA değerleri kardeşlerine ve sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, hastaların kardeşleri ile sağlıklı çocukların serum BPA değerleri kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç, henüz klinik anlamda netlik kazanmamış T1DM ve BPA ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Aynı ortamı paylaşmalarına rağmen T1DM hastalarının serum BPA düzeyleri kardeşlerine

oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunması, bireylerin günlük alışkanlıklarından kaynaklı temaslı oldukları materyallerin içerdikleri BPA miktarı, temas sıklığı, maruziyet sürelerinin farklı olması ve hasta bireylerde baskılanmış BPA metabolizmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma kesitsel bir çalışma olmasına rağmen, aynı ortamı paylaşan kardeşlerin de çalışmaya dahil edilerek, BPA ve T1DM arasında nedensel bir ilişkinin varlığı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ancak hasta kardeşleri grubu ile sağlıklı çocuklar grubunun BPA değerlerinin birbirine benzer çıkması, olabilecek bu nedenselliği doğrulamamıştır. Yapılan literatür taramasında bu çalışmadan önce, aynı çalışmada T1DM'li hastaların ve kardeşlerinin BPA açısından değerlendirmeyi amaçlamış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan bakıldığında çalışma T1DM'li hasta ve kardeşlerini BPA açısından karşılaştırarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma sonuçları ile literatürde daha önce yapılmış çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde aralarında farklılıklar gözlenmektedir. Gerek T1DM patogenezinin karmaşıklığı gerekse bugüne kadar yapılan klinik araştırmalarda farklı sonuçların elde edilmesi BPA ile T1DM arasındaki olası ilişkiyi ortaya çıkarabilmenin oldukça güç olabileceği fikrini bize düşündürmüştür. Bu nedenle, T1DM hastalarında BPA düzeylerini değerlendirmek için daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmada, gruplar arasında TSH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca T1DM'li çocukların serum serbest T3 ve serum serbest T4 düzeyleri kardeşleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, sağlıklı grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. Hasta kardeşleri ile kontrol grubunu kıyasladığımızda serum serbest T3 ve serum serbest T4 düzeyleri bakımından aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Literatürde T1DM'li çocuklarda yapılan bir çalışmada TSH ve serbest T3 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli oranda daha düşük bulunurken serbest T4 düzeylerinde anlamlı bir fark bulmamışlardır (152). Yine yapılan başka bir çalışmada yeni tanı konmuş T1DM'li hastalar ile bu hastaların kardeşleri ve kontrol grubu arasında TSH, T3 ve T4 düzeyleri kıyaslanmıştır. TSH bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaz iken hasta grubunda T3 ve T4 düzeyi diğer iki grup ile kıyaslandığında önemli oranda düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada hasta

kardeşlerinin T3 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (153).

Bisfenol A, hücrel sinyalleşme ve gen transkripsiyon etkileşimi dahil olmak üzere, normal tiroid fonksiyonunu birçok şekilde bozabilir. Literatürde BPA ve tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları birbirinden farklı çıkmıştır. İn vitro çalışmalarında, BPA'nın tiroid hormon reseptörleri (TR)-alfa ve TR-beta'ya bağlandığını, böylece T3 etkisini antagonize ettiğini ve onun transkripsiyonel aktivitesini baskıladığını ileri sürmüşlerdir (113). 1346 yetişkinde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) çalışmasından bir insan kohortu üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmanın sonuçları, üriner BPA ile total T4 ve TSH arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (117). Yenidoğan bebeklerde yapılan bir çalışmada serum BPA düzeyleri ile TSH ve serbest T4 arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilememiştir (154). Yapılan başka bir çalışma ise BPA ve TSH arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmektedir (155). Çalışmada yaptığımız korelasyon analizi sonucuna göre her üç grupta serum BPA düzeyleri ile TSH, serbest T3 ve serbest T4 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde birincil hedefi BPA'nın T1DM'li hastalarda tiroid hormonları üzerine etkilerini incelemek olan çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamız bu konuda öncül, özgül bir çalışmadır. Bu nedenle BPA'nın T1DM'li hastalarda tiroid hormonları üzerine etkilerini irdelleyen çalışmamız, klinik anlamda literatüre katkı sağlayacaktır. Epidemiyolojik çalışmalar, yetişkin popülasyonlarda BPA'nın tiroid fonksiyonu üzerinde olası bir etkisini ortaya koymaktadır; bununla birlikte, çocuklarda ve ergenlerde etkisine ilişkin çok az veri mevcuttur. T1DM hasta grubunda BPA'nın tiroid hormonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tip 1 DM, tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (TG) dahil olmak üzere tiroid antijenlerine karşı bir otoimmün reaksiyon ile ilişkilidir. İlgili çalışmada, T1DM'li çocuklarda diyabet için potansiyel bir risk faktörü olan BPA'nın serum düzeyleri ile hastaların anti-tiroid antikorlarının pozitif/negatif durumu ile karşılaştırılmış ve anti-TPO pozitif olan hastalar ile anti-TPO negatif olan hastalar arasında serum BPA düzeyleri açısından önemli bir fark bulunmadı. Ayrıca anti-TG pozitif olan hastalar ile anti-TG negatif olan hastalar arasında da serum BPA düzeyleri açısından önemli bir

fark olmadığı tespit edildi. Çalışma sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde BPA düzeyinin tiroid otoantikorları düzeyi üzerinde etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Günümüzde apelinin diyabet ve diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular, insülin direnci sırasında apelin tedavisinin, hiperinsülinemi ve yağlanmanın azaltılması, glukoz alımının ve yakıt tüketiminin uyarılması dahil olmak üzere bir dizi koordineli yararlı etkiyi tetiklediğini göstermektedir (141). İskelet kasında apelinin hem in vitro hem de hayvan modellerinde genel insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (142). Ayrıca apelinin, diyabetin neden olduğu böbrek hipertrofisini ve böbrek iltihabının yanı sıra albüminüriyi normalleştirdiği belirtilmiştir (156).

Epidemiyolojik çalışmalar ile apelin hormonu ve diyabet arasındaki ilişki incelenmeye çalışılmış ancak birbirine zıt sonuçlar alınmıştır. T1DM'li çocuklar ile yapılmış bir çalışmada hastaların plazma apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek çıkmıştır (157). Yapılan başka bir çalışmada yine T1DM'li çocukların plazma apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (147). Literatürdeki başka bir çalışmada ise T1DM'li hasta ve kontrol grubu bireylerin serum apelin düzeyleri kıyaslanmış önceki iki çalışmanın aksine T1DM'li çocukların serum apelin düzeyleri kontrol grubuna göre önemli oranda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (158). Benzer şekilde başka bir çalışmada T1DM'li çocukların apelin değerleri incelenmiş ve T1DM'li çocukların apelin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde düşük saptanmıştır (159). Yeni tanı konmuş T2DM'li hastaların plazma apelin düzeyleri inceleyen bir çalışmada T2DM'li hastaların plazma apelin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu bulmuşlardır (145). Gestasyonel diyabetli 101 hasta ile 24 ve 32. gebelik haftaları arasında normal glukoz toleransı olan 101 kadında plazma apelin düzeylerini araştıran bir çalışmada, gestasyonel diyabetli ve normal glukoz toleransı olan kadınlar arasında plazma apelin seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (160).

Yeni tanı almış T1DM'li hastalar ile kardeşleri ve sağlıklı çocukların serum apelin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışan ilgili çalışmada hasta grubunun serum apelin düzeyi kardeşlerine ve sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Hasta kardeşlerinin serum apelin düzeyi ile sağlıklı çocukların serum apelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürdeki çalışma sonuçları ile bizim çalışma sonuçlarımız arasında farklılıklar gözlenmektedir. Bu farklılığın çalışmaların farklı popülasyonlarda yapılması, hasta sayılarının ve kullandıkları yöntemlerin farklı olması gibi nedenlerden kaynaklı olabileceğini ve T1DM hasta grubunun apelin düzeylerini değerlendirmek için daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Epidemiyolojik çalışmalar insan serumunda eksojen biyoaktif hormonların varlığı gösterilmiştir. Bu bileşiklerin birçoğu östrojenlerin etkilerini taklit ederler. Apelin üretiminde östrojenlerin endojen veya eksojen rolleri hala net değildir. En yaygın ksenoöstrojen BPA'dır. Yapılan çalışmalar BPA'nın adipokinlerin ekspresyonunu etkilediğini bildirmektedir. Örneğin BPA, 3T3-L1 adipositlerinde resistin mRNA seviyesini etkilemeden adiponektin ekspresyonunu azaltmış ancak leptin ekspresyonunu arttırmıştır (161). Literatürde BPA'nın apelin ekspresyonu ve salgılanması üzerindeki etkileri hakkında bilgi kısıtlıdır. Bu nedenle, T1DM hastalarında serum BPA düzeyleri ile serum apelin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yaptığımız literatür taramasında BPA ve apelin ilişkisini araştıran sadece bir çalışma tespit ettik. Hoffmann ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada BPA ve türevlerinin, yumurtalık kanseri hücrelerinde mitojenik bir faktör olarak görev yapan apelinin ekspresyonunu artırarak yumurtalık kanseri hücrelerinin proliferasyonunu uyardığını bulmuşlardır (161). Bu çalışmanın aksine yaptığımız araştırmada her üç gruptaki çocukların serum BPA düzeyleriyle serum apelin düzeyleri arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki olduğunu tespit ettik. Apelinin anti-diyabetik özellik gösteren bir adipokin olduğu göz önüne alındığında sonuçlarımız, BPA ve apelinin T1DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde BPA ve apelin ilişkisini inceleyen çalışmaların kısıtlı olması ve çalışmamız diyabet hasta grubundaki ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Konuyla ilgili daha çok sayıda çocuk içeren araştırma ve prospektif çalışmalarla daha fazla bilgi edinilebileceği kanaatindeyiz.

Bununla beraber diyabetin patolojisi ve komplikasyonları oldukça karmaşıktır. Birçok durumda, apelin/APJ sistemi diyabet ve komplikasyonlarının iyileştirilmesine katkıda bulunur (156). Ancak yapılan bir çalışmada apelinin retinal anjiyogenezi ilerleterek diyabetik retinopatiji şiddetlendirdiği ortaya konulmuştur (162). Bu nedenle, apelin/APJ sisteminin diyabet oluşumunu ve komplikasyonlarını desteklediği veya kısıtladığı mekanizmalar derinlemesine araştırılmalıdır. Ayrıca, APJ reseptörünü hedef

alan bileşiklerin etkileri tam ve sistematik değildir ve daha fazla araştırılması gerekmektedir. APJ reseptörünü hedefleyen bu bileşiklerle ilgili mevcut araştırmaların çoğu, temel olarak in vitro hücre deneylerine dayanmaktadır. Hayvan ve insanlarda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Tip 1 DM hastaları, artan kardiyovasküler hastalık riskinde rol oynaması muhtemel olan lipid bozuklukları gösterirler. Bununla birlikte T1DM dislipidemisinin altında yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Lipoprotein kolesterol ve trigliseritlerin plazma seviyeleri, büyük ölçüde glisemik kontrol derecesinden etkilenir. Kötü metabolik kontrol ile plazma kolesterolü ve trigliseritler sıklıkla yükselir. Homma ve arkadaşların 1998-2012 yılları arasında bir endokrinoloji servisinde takip edilen T1DM hastalarının tıbbi kayıtlarını inceleyerek yaptıkları bir çalışmada T1DM hastalarda yüksek total kolesterol, düşük HDL-kolesterol, yüksek LDL-kolesterol ve yüksek trigliserit düzeyi bulmuşlardır (163). Mona ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada T1DM hastaların total kolesterol, LDL-kolestereol ve trigliserit düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek, HDL-kolesterol düzeylerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (164). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da T1DM hastalarının total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri sağlıklı çocuklar ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, HDL-kolesterol düzeyleri anlamlı oranda düşük bulundu. T1DM hastalarının total kolesterol ve trigliserit düzeyleri kardeşleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek ve HDL-kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunurken, LDL-kolesterol düzeyleri açısından kıyasladığımızda ise aralarında anlamlı bir fark bulamadık. Hasta kardeşleri ile sağlıklı çocuklar arasında total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, kardeşlerin HDL-kolesterol düzeylerinin sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik.

Hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bir endokrin bozucu olan BPA'ya maruz kalmanın metabolik bozukluklarda bir rolü olabileceğini göstermektedir. Li ve arkadaşlarının 574 yetişkin bireyi 5 yıl boyunca takip edip yaptıkları çalışmada serum BPA düzeyi ile LDL-kolesterol düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu, buna karşın BPA düzeyi ile HDL-kolesterol düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişkinin olduğunu tespit etmişlerdir (165). Dunder ve arkadaşlarının NHANES'ten alınan kesitsel veriler ile yaptıkları bir meta-analiz

çalışmasında, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde idrar BPA düzeyleri ile total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında hiçbir anlamlı ilişki bulamamışlardır (166). Çalışmamızda T1DM hastalarının, hasta kardeşlerinin ve sağlıklı çocukların serum BPA düzeyleri ile total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmada tüm gruplarda lipit profili parametreleriyle serum BPA arasında bir korelasyon olmadığı göz önüne alındığında, BPA ve dislipidemi arasında ilişki kurulamamıştır. Çalışmamız bu konuda T1DM hasta grubu ile yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bununla birlikte, T1DM hastalarında lipit profili parametreleri ile BPA arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

İnsan ve hayvan çalışmaları, BPA ile insülin direnci, diyabet ve diğer metabolik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak insan deneysel çalışması ile BPA'nın C-peptid salgısını değiştirip değiştirmediği üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Stahlhut ve arkadaşları oral BPA tüketiminin, diyabeti olmayan erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda glukoz metabolizması endeksleri üzerindeki etkilerini incelemiş ve 50 mg/kg vücut ağırlığı BPA tüketimi, glukoz infüzyonuna yanıt olarak insülin ve C-peptid konsantrasyonlarını baskıladığını bulmuşlardır (167). Benzer şekilde Hagobian ve arkadaşlarının obez olmayan yetişkinlerde 50 mg/kg vücut ağırlığı BPA'nın oral yolla uygulanmasının glukoz, insülin ve C-peptid konsantrasyonlarını azalttığını bulmuşlardır (168). Çalışmamızda T1DM hastalarının C-peptid düzeylerini kardeşleri ve sağlıklı çocuklar ile kıyasladığımızda anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Ayrıca hasta kardeşlerinin C-peptid düzeyleri sağlıklı çocuklara göre önemli oranda düşük olduğunu tespit edilmiştir. Bununla beraber yaptığımız korelasyon analizinde T1DM hastalarının, hasta kardeşlerinin ve sağlıklı çocukların serum C-peptid düzeyleri ile serum BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu da serum BPA düzeylerinin serum C-peptid düzeyleri üzerinde bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Bu bulguları doğrulamak ve BPA'nın C-peptid düzeyi üzerine etkisini tam olarak belirlemek için daha büyük ölçekli klinik randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan çeşitli çalışmalar ile BPA ve HbA1c arasında ortaya çıkarılmış ilişkiler vardır. Örneğin, Tosirisuk ve arkadaşları, T1DM hastalarında yaptıkları çalışmada HbA1c

düzeyleri (%) ile idrar BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (151). Buna karşın, Tai ve Chen yaptıkları bir meta analizde T2DM hasta erkeklerin idrar BPA düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu ilişkiyi kadın ve çocuklarda saptayamamışlardır (169). Çalışmamızda T1DM hastalarının HbA1c düzeylerini (%) hem kardeşlerinin hem de sağlıklı çocukların HbA1c düzeyleri (%) ile kıyasladığımızda önemli oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hasta kardeşleri ve sağlıklı çocuklar HbA1c düzeyleri (%) yönünden kıyaslandığında önemli bir fark bulunmamıştır. Yaptığımız korelasyon analizinde her üç grupta da HbA1c düzeyleri (%) ile serum BPA düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu da BPA'nın HbA1c düzeyleri (%) üzerinde bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinden konu hakkında daha fazla kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Literatürde ortam sıcaklığı ve mevsim gibi çevresel faktörlerin endokrin bozucu kimyasal konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin Morgan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yetişkinde idrar BPA düzeyleri kış mevsiminde en yüksek ve yaz mevsiminde en düşük olduğunu bulmuşlardır (170). Buna karşın Gao ve arkadaşlarının bir endokrin bozucu kimyasal olan ftalat ile yaptıkları bir çalışmada ise Çinli hamile kadınlar arasında idrar ftalat metabolitlerinin mevsime bağlı konsantrasyonları araştırılmış ve yoğun maruziyetin yaz aylarında meydana gelme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (171). Yaptığımız çalışmada sıcak mevsimde başvuran T1DM hastaların serum BPA düzeyleri soğuk mevsimde başvuran hastaların serum BPA düzeylerine göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuçlar, ortam sıcaklığı ve mevsim gibi çevresel etkilerin BPA düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle beraber nedeni ise belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, BPA düzeylerinin mevsimselliğinin nedenlerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda T1DM gelişiminde BPA gibi endokrin bozucuların etkili olduğu ve yüksek serum BPA seviyelerinin T1DM için olası risk faktörlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmayla yeni tanı konmuş T1DM'li çocuklar, aynı yaş grubunda olan kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubunda serum BPA düzeyleri karşılaştırılmış, T1DM'li hastalarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli oranda daha yüksek serum BPA düzeyi olduğu gözlenmiştir. Çalışmada hasta kardeşleri ve sağlıklı çocukların BPA düzeyleri benzer bulunmuştur. T1DM'li hastalar, hasta kardeşleri ve sağlıklı çocuklar grubunda BPA düzeylerinin basamaksal bir ilişki göstermemesi, muhtemel bir nedensel ilişkinin gösterilmesinde yol gösterici olmamıştır.

Üç grup arasında TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerleri kıyaslandığında sadece T1DM'li çocukların serum serbest T3 ve serum serbest T4 düzeyleri, sağlıklı grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca yapılan korelasyon analizi sonucuna göre her üç grupta serum BPA düzeyleri ile TSH, serbest T3 ve serbest T4 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tiroid otoantikorları bakımından değerlendirildiğinde, T1DM'li çocuklarda BPA'nın serum düzeyleri ile anti-tiroid antikorlarının (anti-TPO, anti-TG) pozitif ve negatif durumları kıyaslandığında serum BPA düzeyleri açısından önemli bir fark bulunmamıştır.

Tip 1 DM'li çocuklarda serum apelin düzeyi, kardeşlerine ve sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hasta kardeşlerinin serum apelin düzeyi ile sağlıklı çocukların serum apelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Korelasyon analizine göre her üç gruptaki çocukların serum BPA düzeyleri ile serum apelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta şiddette bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan korelasyon analizinde T1DM hastaların, hasta kardeşlerinin ve sağlıklı çocukların serum BPA düzeyleri ile total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve

trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmemesi nedeniyle BPA ile dislipidemi arasında ilişki kurulamamıştır.

Tip 1 DM hastalarının C-peptid düzeyleri, kardeşlerin ve sağlıklı çocukların C-peptid düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Ayrıca hasta kardeşlerinin C-peptid düzeyleri sağlıklı çocuklara göre önemli oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Korelasyon analizinde T1DM hastalarının, hasta kardeşlerinin ve sağlıklı çocukların serum C-peptid düzeyleri ile serum BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bisfenol A ve HbA1c arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, her üç grupta da HbA1c düzeyleri (%) ile serum BPA düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Ortam sıcaklığı ve mevsim gibi çevresel faktörlerin endokrin bozucu kimyasal konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda sıcak mevsimde başvuran T1DM hastaların serum BPA düzeyleri, soğuk mevsimde başvuran hastaların serum BPA düzeylerine göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuçlar, ortam sıcaklığı ve mevsim gibi çevresel etkilerin BPA düzeyi ile ilişkili olabileceği fikrini desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, yeni tanı almış T1DM'li çocuklarda serum BPA düzeylerinin daha yüksek, serum apelin düzeylerinin ise daha düşük olduğunu ve her ikisi arasında negatif yönde orta şiddetinde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu da BPA ve apelinin T1DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda, her üç grupta serum BPA düzeyi ile TSH, serbest T3 ve serbest T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemesi, BPA'nın T1DM'li çocukların tiroid fonksiyonları ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bununla beraber konuyla ilgili daha çok sayıda örnek içeren araştırma ve prospektif çalışmalarla daha fazla bilgi edinilebileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Aykut O, Orhan G, Koç Morgil G. İlköğretim Çağı Çocuklarının Çevresel Kirleticiler İle Temas Durumları Ve Sağlık Göstergeleri İle Davranış Üzerine Etkileri (TÜBİTAK tarafından 1001 Projesi olarak kabul edilmiştir). Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2008;65(2):6-7.
2. Çok İ, İkidağ ÖT, Battal D, Aktaş A. Assessment of bisphenol a levels in preschool children: results of a human biomonitoring study in Ankara, Turkey. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2020;12(1):86.
3. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of associated autoimmune diseases on type 1 diabetes mellitus incidence and metabolic control in children and adolescents. BioMed research international. 2016;2016:12.
4. Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G, Group ES. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence—what can we learn from epidemiology? Pediatric diabetes. 2007;8:6-14.
5. Howard S, Heindel J, Thayer K, Porta M. Environmental pollutants and beta cell function: relevance for type 1 and gestational diabetes. Diabetologia. 2011;54(12):3168-3169.
6. Cameci H. Ortodontik Materyallerden Bisfenol A Salınımı ve Biyolojik Etkileri. Türkiye Klinikleri Dishekimligi Bilimleri Dergisi. 2018;24(3):214-221.
7. Denizli A, Yavuz H. İnsan Sağlığı için Olası Bir Tehdit: Bisfenol A. Bilim ve Teknik. 2015:40-42.
8. İnce OT. Tip I Diyabetli Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol-A Düzeyleri. 2017, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 92 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK).
9. Sabry RN, El Wakeel MA, El-Kassas GM, Amer AF, El Batal WH, El-Zayat SR, Abou-El-Asrar M. Serum apelin: a new marker of early atherosclerosis in

- children with type 1 diabetes mellitus. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(4):613.
10. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(6):343-351.
 11. Bolkent S. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet ile İlişkili miRNA'lar. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;38(3):266-274.
 12. Civil T. Tip 1 Diyabet ve Fiziksel Aktivite - Çocuk, Ergen ve Ebeveyn Görüşleri. 1.Baskı ed. İstanbul: Efe Akademi Yayınevi, 2019.
 13. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. *Canadian journal of diabetes*. 2013;37(4):269-276.
 14. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clinical chemistry*. 2011;57(2):176-185.
 15. Pociot F, McDermott M. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes & Immunity*. 2002;3(5):235-249.
 16. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism reviews*. 1998;14(1):31-68.
 17. Åkerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *American journal of medical genetics*. 2002;115(1):18-29.
 18. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2012;70(9):509-519.
 19. Parslow R, McKinney P, Law G, Staines A, Williams R, Bodansky H. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997;40(5):550-556.

20. Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(9):1770-1780.
21. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1, 25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*. 1994;37(6):552-558.
22. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004;47(3):451-462.
23. Lampasona V, Liberati D. Islet autoantibodies. *Current diabetes reports*. 2016;16(6):1-10.
24. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*. 2007;5(1):1-10.
25. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843.
26. Sezer A, Paketçi A, Gören Y, Çatlı G, Ahmet A, Tuhan H, Demir K, Böber E, Abacı A. Tip 1 diabetes mellitus olgularının tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017;12(3):173-179.
27. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018;19(27):7.
28. Özer E, Yıldız EA. Türkiye’de Diyabet Diyetisyenliği: 23 Yıllık Tarihsel Süreç. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2019;47:1-4.

29. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *pediatr Rev.* 2008;29(11):374-384.
30. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2014;37(1):81-90.
31. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2016;39(1):13-22.
32. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes care.* 2018;41(1):13-27.
33. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark Å. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers.* 2017;3(1):1-17.
34. Chamberlain JJ, Kalyani RR, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, Herman WH. Treatment of type 1 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine.* 2017;167(7):493-498.
35. Eiselein L, Schwartz HJ, Rutledge JC. The challenge of type 1 diabetes mellitus. *ILAR journal.* 2004;45(3):231-236.
36. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews.* 2009;30(4):293-342.
37. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *Comptes rendus biologies.* 2017;340(9-10):403-405.
38. Dietert RR, Piepenbrink MS. Perinatal immunotoxicity: why adult exposure assessment fails to predict risk. *Environmental health perspectives.* 2006;114(4):477-483.
39. Zacharewski T. Identification and assessment of endocrine disruptors: limitations of in vivo and in vitro assays. *Environmental Health Perspectives.* 1998;106(2):577-582.

40. Mantovani A. Risk assessment of endocrine disrupters: the role of toxicological studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076(1):239-252.
41. Fendoğlu BY, Koçer-Gümüşel B, Erkekoğlu P. Endokrin bozucu kimyasal maddelere ve etki mekanizmalarına genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2019;39(1):30-43.
42. Aksan A, Özdemir A. Endocrine Disruptors. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*. 2016;3(2):1-14.
43. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(6):588-595.
44. Crews D, Putz O, Thomas P, Hayes T, Howdeshell K. Wildlife as models for the study of how mixtures, low doses, and the embryonic environment modulate the action of endocrine-disrupting chemicals. *Pure and applied chemistry*. 2003;75(11-12):2305-2320.
45. Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environmental Health Perspectives*. 1999;107(2):155-159.
46. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, Farabollini F, Guillette Jr LJ, Hauser R, Heindel JJ. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):131-138.
47. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature reviews genetics*. 2007;8(4):253-262.
48. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2017;51:56-70.

49. Sharma A, Mollier J, Brocklesby RW, Caves C, Jayasena CN, Minhas S. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive medicine and biology*. 2020;19(3):243-253.
50. Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations. *Biology of reproduction*. 2019;101(3):635-644.
51. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;355(2):240-248.
52. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015;40(1):241-258.
53. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-E150.
54. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, Huttner K, Hu H. Use of di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental health perspectives*. 2005;113(9):1222-1225.
55. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(5):599-611.
56. Howard SG. Developmental exposure to endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:513.
57. Grau-Pérez M, Kuo C-C, Spratlen M, Thayer KA, Mendez MA, Hamman RF, Dabelea D, Adgate JL, Knowler WC, Bell RA. The association of arsenic exposure and metabolism with type 1 and type 2 diabetes in youth: the SEARCH case-control study. *Diabetes care*. 2017;40(1):46-53.
58. Holladay SD, Mustafa A, Gogal Jr RM. Prenatal TCDD in mice increases adult autoimmunity. *Reproductive Toxicology*. 2011;31(3):312-318.

59. Xu J, Huang G, Guo TL. Developmental bisphenol A exposure modulates immune-related diseases. *Toxics*. 2016;4(4):23.
60. Kharrazian D. The potential roles of bisphenol A (BPA) pathogenesis in autoimmunity. *Autoimmune diseases*. 2014;2014.
61. Martinez-Arguelles D, Papadopoulos V. Identification of hot spots of DNA methylation in the adult male adrenal in response to in utero exposure to the ubiquitous endocrine disruptor plasticizer di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Endocrinology*. 2015;156(1):124-133.
62. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*. 2014;311(8):806-814.
63. Le Magueresse-Battistoni B, Labaronne E, Vidal H, Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World journal of biological chemistry*. 2017;8(2):108.
64. Papalou O, Kandaraki EA, Papadakis G, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disrupting chemicals: an occult mediator of metabolic disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:112.
65. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(11):653-661.
66. Newbold RR. Developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals programs for reproductive tract alterations and obesity later in life. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(6):1939-1942.
67. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2011;93(1):34-50.
68. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environmental health perspectives*. 2006;114(1):106-112.

69. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology*. 2017;68:3-33.
70. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015;313(19):1973-1974.
71. Fried KW, Guo GL, Esterly N, Kong B, Rozman KK. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) reverses hyperglycemia in a type II diabetes mellitus rat model by a mechanism unrelated to PPAR γ . *Drug and chemical toxicology*. 2010;33(3):261-268.
72. Lind PM, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*. 2018;61(7):1495-1502.
73. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Current opinion in lipidology*. 2009;20(3):206.
74. Ayazgök B, Küçükkilinç TT. Düşük Doz Bisfenol A'nın Büyük Etkileri. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;42(2):139.
75. Zemheri F, Cevdet U. Endokrin bozucu kimyasallar: Nonilfenol ve Bisfenol A. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*. 2018;30(1):71-76.
76. Buket E, Sarımeahmetoğlu B. Gıdalarda bisfenol A varlığının değerlendirilmesi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*. 2011;82(1):69-74.
77. Akyüz S, Yarat A, Egil E. Bisfenol-A içelikli dental materyallere güncel yaklaşım. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2011;1(3):190-195.
78. Urriola-Muñoz P, Li X, Maretzky T, McIlwain DR, Mak TW, Reyes JG, Blobel CP, Moreno RD. The xenoestrogens biphenol-A and nonylphenol differentially regulate metalloprotease-mediated shedding of EGFR ligands. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(3):2247-2256.
79. Sait T, Demir P, Arslan A. Bisfenol A (BFA) ve Halk Sağlığı Açısından Önemi. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. 34(1):11-17.

80. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon J-P, Goeyens L, Lecomte P, Maghuin-Rogister G, Pironnet A-M, Pussemier L, Scippo M-L. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*. 2012;50(10):3725-3740.
81. Van Landuyt K, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, Scheers H, Godderis L, Hoet P, Van Meerbeek B. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials*. 2011;27(8):723-747.
82. Oldring P, Castle L, O'mahony C, Dixon J. Estimates of dietary exposure to bisphenol A (BPA) from light metal packaging using food consumption and packaging usage data: a refined deterministic approach and a fully probabilistic (FACET) approach. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2014;31(3):466-489.
83. Konieczna A, Rutkowska A, Rachon D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2015;66(1):5-11.
84. Cao X-L, Corriveau J, Popovic S. Bisphenol A in canned food products from Canadian markets. *Journal of food protection*. 2010;73(6):1085-1089.
85. Cooper JE, Kendig EL, Belcher SM. Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere*. 2011;85(6):943-947.
86. Kang J-H, Kondo F. Determination of bisphenol A in milk and dairy products by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Food Protection*. 2003;66(8):1439-1443.
87. Goodson A, Robin H, Summerfield W, Cooper I. Migration of bisphenol A from can coatings-effects of damage, storage conditions and heating. *Food additives and contaminants*. 2004;21(10):1015-1026.
88. Munguia-Lopez EM, Peralta E, Gonzalez-Leon A, Vargas-Requena C, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol A (BPA) from epoxy can coatings to jalapeno

- peppers and an acid food simulant. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(25):7299-7302.
89. Viñas P, Campillo N, Martínez-Castillo N, Hernández-Córdoba M. Comparison of two derivatization-based methods for solid-phase microextraction–gas chromatography–mass spectrometric determination of bisphenol A, bisphenol S and biphenol migrated from food cans. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;397(1):115-125.
 90. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(9):625-628.
 91. Geens T, Goeyens L, Kannan K, Neels H, Covaci A. Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *Science of the total environment*. 2012;435:30-33.
 92. Loganathan SN, Kannan K. Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2011;61(1):68-73.
 93. EFSA Panel on Food Contact Materials E, Flavourings, Aids P. Scientific Opinion on the safety evaluation of the following processes based on EREMA Advanced technology used to recycle post-consumer PET into food contact materials: ‘Greentech’, ‘Alimpet’ and ‘Polyrecycling’. *EFSA Journal*. 2015;13(2):4017.
 94. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, Barr DB, Sathyanarayana S, Lanphear BP. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environmental health perspectives*. 2011;119(1):131-137.
 95. EFSA Panel on Food Contact Materials E, Flavourings, Aids P. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 2015;13(1):3978.

96. Pedersen GA, Hvilsted S, Petersen JH. Migration of bisphenol A from polycarbonate plastic of different qualities: Environmental project No. 1710, 2015. 2015.
97. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.
98. Durmaz E, BK G. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56(4):192-199.
99. Otlı HG, Türköz Y. Bisfenol A: Maruziyeti, Metabolizması ve Toksik Etkileri. *Annals of Health Sciences Research*. 2016;5(1):23-28.
100. Ben-Jonathan N, Steinmetz R. Xenoestrogens: the emerging story of bisphenol A. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9(3):124-128.
101. Ma R, Sassoon DA. PCBs exert an estrogenic effect through repression of the Wnt7a signaling pathway in the female reproductive tract. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):898-904.
102. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11):4047-4052.
103. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reproductive toxicology*. 2002;16(2):117-122.
104. Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: Fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reproductive toxicology*. 2015;54:58-65.

105. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):178-198.
106. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Hedman CJ, Wang J, Hemming JD, Hampton JM, Buist DS, Aiello Bowles EJ, Sisney GS, Burnside ES. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Research*. 2013;15(3):1-8.
107. DeMatteo R, Keith MM, Brophy JT, Wordsworth A, Watterson AE, Beck M, Ford AR, Gilbertson M, Pharityal J, Rootham M. Chemical exposures of women workers in the plastics industry with particular reference to breast cancer and reproductive hazards. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*. 2013;22(4):427-448.
108. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, Burke B, Bracken B, Ho S-M. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PloS one*. 2014;9(3):e90332.
109. Gupta C. The role of estrogen receptor, androgen receptor and growth factors in diethylstilbestrol-induced programming of prostate differentiation. *Urological Research*. 2000;28(4):223-229.
110. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):879-885.
111. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. 2004;51(2):165-169.
112. Zhou W, Liu J, Liao L, Han S, Liu J. Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Molecular and cellular endocrinology*. 2008;283(1-2):12-18.

113. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):5185-5190.
114. Koutaki D, Paltoglou G, Vourdoumpa A, Charmandari E. The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients*. 2021;14(1):168.
115. Cao J, Guo L-H, Wan B, Wei Y. In vitro fluorescence displacement investigation of thyroxine transport disruption by bisphenol A. *Journal of Environmental Sciences*. 2011;23(2):315-321.
116. Wu Y, Beland FA, Fang J-L. Effect of triclosan, triclocarban, 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether, and bisphenol A on the iodide uptake, thyroid peroxidase activity, and expression of genes involved in thyroid hormone synthesis. *Toxicology in Vitro*. 2016;32:310-319.
117. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental health perspectives*. 2011;119(10):1396-1402.
118. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2020;64:89-95.
119. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(4):393.
120. Shen M, Kumar SPS, Shi H. Estradiol regulates insulin signaling and inflammation in adipose tissue. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2014;17(2):99-107.
121. Pérez-Bermejo M, Mas-Pérez I, Murillo-Llorente MT. The role of the bisphenol A in diabetes and obesity. *Biomedicines*. 2021;9(6):666.

122. Rancière F, Botton J, Slama R, Lacroix MZ, Debrauwer L, Charles MA, Roussel R, Balkau B, Magliano DJ, Group DS. Exposure to bisphenol A and bisphenol S and incident type 2 diabetes: a case-cohort study in the French cohort DESIR. *Environmental health perspectives*. 2019;127(10):107013.
123. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(12):3822-3826.
124. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PloS one*. 2010;5(1):e8673.
125. Sandal S, Tekin S. Adipoz dokudan salgılanan bir hormon: apelin. *Annals of Health Sciences Research*. 2013;2(1):55-62.
126. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & therapeutics*. 2005;107(2):198-211.
127. Kurowska P, Barbe A, Różycka M, Chmieleńska J, Dupont J, Rak A. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *International journal of endocrinology*. 2018;2018.
128. Wang W, McKinnie SM, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B, Llorens-Cortes C, Hazra S, Murray AG, Vederas JC. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates pyr-apelin-13 and apelin-17: physiological effects in the cardiovascular system. *Hypertension*. 2016;68(2):365-377.
129. Bełtowski J. Apelin and visfatin: unique" beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2006;12(6):RA112-119.
130. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2001;1538(2-3):162-171.

131. Boucher Jrm, Masri B, Daviaud D, Gesta Sp, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764-1771.
132. O'Carroll A-M, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*. 2013;219(1):R13-35.
133. O'Carroll A-M, Lolait SJ, Howell GM. Transcriptional regulation of the rat apelin receptor gene: promoter cloning and identification of an Sp1 site necessary for promoter activity. *Journal of molecular endocrinology*. 2006;36(1):221-235.
134. Li L, Zeng H, Chen J-X. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 2012;303(5):H605-H618.
135. Heinonen M, Purhonen A, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, Åkerman K, Herzig K. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory peptides*. 2005;130(1-2):7-13.
136. Winzell MS, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory peptides*. 2005;131(1-3):12-17.
137. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*. 2007;148(6):2690-2697.
138. Soliman M, Arafah M. Apelin protect against multiple organ injury following hemorrhagic shock and decrease the inflammatory response. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2015;5(3):195.

139. Than A, Zhang X, Leow MK-S, Poh CL, Chong SK, Chen P. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *Journal of biological chemistry*. 2014;289(6):3763-3774.
140. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, Rozsas A, Garay T, Torok S, Grusch M, Berger W, Paku S, Renyi-Vamos F. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget*. 2014;5(12):4426.
141. Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(5):234-241.
142. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, Guzmán-Ruiz R, Dray C, Bezaire V, Rancoule C. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*. 2012;61(2):310-320.
143. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obesity surgery*. 2009;19(11):1574-1580.
144. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, Capoccia D, Romeo S, Cossu E, Leonetti F. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(12):e51236.
145. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2008;116(05):289-292.
146. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, Zhang N, Sun J, Yang J. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care*. 2009;32(12):e150-e150.

147. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, Ercin CN, Gocmen I, Dogru T. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. 2010;23(5):497-502.
148. Care D. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2016;39(1):S13-S22.
149. Fernandez M, Arrebola J, Taoufiki J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez J, Olea N. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. Reproductive toxicology. 2007;24(2):259-264.
150. Bodin J, Bølling AK, Becher R, Kuper F, Løvik M, Nygaard UC. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. Toxicological Sciences. 2014;137(2):311-323.
151. Tosirisuk N, Sakorn N, Jantararat C, Nosoongnoen W, Aroonpakmongkol S, Supornsilchai V. Increased bisphenol A levels in Thai children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatrics International. 2022;64(1):e14944.
152. Yuan C, Sun X, Liu Y, Wu J. The thyroid hormone levels and glucose and lipid metabolism in children with type 1 diabetes: a correlation analysis. Translational Pediatrics. 2021;10(2):276.
153. Lin C-H, Lee Y-J, Huang C-Y, Kao H-A, Shih B-F, Wang A-M, Lo F-S. Thyroid function in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Acta Paediatrica Taiwanica= Taiwan er ke yi xue hui za zhi. 2003;44(3):145-149.
154. Minatoya M, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Yamamoto J, Matsumura T, Mitsui T, Moriya K, Cho K. Cord blood bisphenol A levels and reproductive and thyroid hormone levels of neonates: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Epidemiology. 2017;28:S3-S9.
155. Derakhshan A, Philips EM, Ghassabian A, Santos S, Asimakopoulos AG, Kannan K, Kortenkamp A, Jaddoe VW, Trasande L, Peeters RP. Association of urinary bisphenols during pregnancy with maternal, cord blood and childhood thyroid function. Environment international. 2021;146:106160.

156. Hu H, He L, Li L, Chen L. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Molecular genetics and metabolism*. 2016;119(1-2):20-27.
157. Alexiadou K, Kokkinos A, Liatis S, Perrea D, Katsilambros N, Tentolouris N. Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones*. 2012;11(4):444-450.
158. Polkowska A, Szczepaniak I, Bossowski A. Assessment of serum concentrations of ghrelin, obestatin, omentin-1, and apelin in children with type 1 diabetes. *BioMed Research International*. 2016;2016.
159. Keleş D. Tip I diyabetli çocuklarda apelin düzeyi, apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin metabolik kontrol üzerine etkisi. 2017, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 86 Sayfa, Denizli, (Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN)
160. Telejko B, Kuzmicki M, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Szamatowicz J, Nikolajuk A, Zonenberg A, Zwierz-Gugala D, Jelski W, Laudański P, Wilczynski J. Plasma apelin levels and apelin/APJ mRNA expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(2):176-183.
161. Hoffmann M, Fiedor E, Ptak A. Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Toxicology letters*. 2017;269:15-22.
162. Du J-H, Li X, Li R, Xu L, Ma R-R, Liu S-F, Zhang Z, Sun H-Z. Elevation of serum apelin-13 associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(6):968.
163. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori API, Noronha RMd, Monte O, Calliari LEP. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2015;59:215-219.

164. Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees A-WA. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2015;63(2):63-68.
165. Li R, Yang S, Gao R, Deng Y, Liu J, Yuan C, Yao Q, Lv X, Wang K, Ye X. Relationship between the environmental endocrine disruptor bisphenol a and dyslipidemia: A five-year prospective study. *Endocrine Practice*. 2020;26(4):399-406.
166. Dunder L, Lejonklou MH, Lind PM, Lind L. Urinary bisphenol A and serum lipids: a meta-analysis of six NHANES examination cycles (2003–2014). *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(11):1012-1019.
167. Stahlhut RW, Myers JP, Taylor JA, Nadal A, Dyer JA, Vom Saal FS. Experimental BPA exposure and glucose-stimulated insulin response in adult men and women. *Journal of the endocrine society*. 2018;2(10):1173-1187.
168. Hagobian TA, Bird A, Stanelle S, Williams D, Schaffner A, Phelan S. Pilot study on the effect of orally administered bisphenol A on glucose and insulin response in nonobese adults. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(3):643-654.
169. Tai X, Chen Y. Urinary bisphenol A concentrations positively associated with glycated hemoglobin and other indicators of diabetes in Canadian men. *Environmental research*. 2016;147:172-178.
170. Morgan MK, Nash M, Barr DB, Starr JM, Clifton MS, Sobus JR. Distribution, variability, and predictors of urinary bisphenol A levels in 50 North Carolina adults over a six-week monitoring period. *Environment international*. 2018;112:85-99.
171. Gao H, Zhu Y, Xu Y, Zhang Y, Yao H, Sheng J, Jin Z, Ren L, Huang K, Hao J, Tao F. Season-dependent concentrations of urinary phthalate metabolites among Chinese pregnant women: repeated measures analysis. *Environment international*. 2017;104:110-117.

8. ÖZGEÇMİŞ

Halit DİRİL, yılında 'ta doğdu. İlkokul eğitimini Suruç Yatılı İlköğretim Bölge Okulunda, lise eğitimini Şanlıurfa Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden mezun oldu. 2013 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını tamamladı. Doktora eğitimine 2017 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda başladı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında Biyolog olarak çalışmaktadır.

9. EKLER

9. 1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Juvenil Diyabetli Çocuklarda Bisfenol A Düzeylerinin Endokrin Sistem Üzerine Bozucu Etkileri			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		228			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep			
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800			
	FAKS	-			
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.İlcal GEYİKLİ ÇİMENCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.08.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.08.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	18.08.2020 imza tarihli		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☒	Araştırmacı Özgeçmişleri, Başvuru Formu			

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Juvenil Diyabetli Çocuklarda Bisfenol A Düzeylerinin Endokrin Sistem Üzerine Bozucu Etkileri	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	228	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/228	Tarih: 27.08.2020
	Sorumlu Araştırmacı Prof.Dr.İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ olan "Juvenil Diyabetli Çocuklarda Bisfenol A Düzeylerinin Endokrin Sistem Üzerine Bozucu Etkileri" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına etik kurul üye çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra şahsen başvuru yoluyla izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	OROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Şükriye İlkey GÜNER	CERRAHİ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Fatih SARI	PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eg. Arg. Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Emine Aybügen YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Hasan KİCIKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETMENİ	Gaziantep Anaokulu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

* Toplantıda Bulunma

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.