

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP I DİYABETLİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL-A  
MARUZİYETİ VE İDRAR BİSFENOL-A DÜZEYLERİ**

**Uzm. Dr. Osman Tolga İNCE**

**Sosyal Pediatri Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2017**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP I DİYABETLİ ÇOCUKLARDA BİSFENOL-A  
MARUZİYETİ VE İDRAR BİSFENOL-A DÜZEYLERİ**

**Uzm. Dr. Osman Tolga İNCE**

**Sosyal Pediatri Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK**

**ANKARA  
2017**

**Tip I Diyabetli Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol-A Düzeyleri**  
**Yard. Doç. Dr. Osman Tolga İnce**

Bu çalışma 22/11/2017 tarihinde jürimiz tarafından "Sosyal Pediatri Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. S. Songül Yalçın*  
*(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)*

(imza)

**Tez Danışmanı:** *Prof. Dr. Kadriye Yurdakök*  
*(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)*

(imza)

**Üye:** *Prof. Dr. Selda Hızal Bülbül*  
*(Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi)*

(imza)

**Üye:** *Prof. Dr. Serap Sivri*  
*(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)*

(imza)

**Üye:** *Prof. Dr. Aysu Duyan Çamurdan*  
*(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi)*

(imza)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

23 Kasım 2017

*Diclehan Orhan*  
 (imza)

Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

**o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

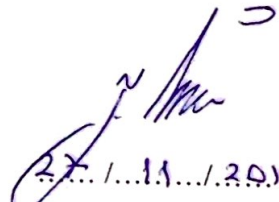
(Bu seçenекle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

**Tezimin/Raporumun 01.11.2017 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

**o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

**o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

  
27 / 11 / 2017  
(İmza)

**Osman Tolga İNCE**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

  
Yard. Doç. Dr. Osman Tolga İNCE

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca değerli bilgileriyle bana yol gösteren, fikirlerimi destekleyerek beni cesaretlendiren, bu çalışmanın oluşmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında bilgi ve deneyimleriyle büyük katkıda bulunan, akademik hayatımın şekillenmesinde bana yol gösteren ve manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Kadriye Yurdakök'e,

Doktora eğitimim boyunca bana her zaman destek olan, tezimin her aşamasında yardımını ve değerli fikirlerini esirgemeyen, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasında çok büyük katkısı olan, her sıkıştığım anda değerli fikirleriyle çözümler üreten değerli hocam Prof. Dr. S.Songül Yalçın'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, hayata bakış açısı ve sorunları çözme yeteneğiyle bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Elif N. Özmert'e,

Tezimin analizlerini büyük bir titizlikle ve özveri ile yapan, her türlü desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Belma Koçer Gümüşel ve Doç. Dr. Pınar Erkekoğlu hocalarım olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı personeli'ne

Eğitimim boyunca bana destek olan, nazımı çeken, bazı zamanlarda ailemden uzun süreler beraber olduğum, acı ve tatlı pek çok anımız olan Arzu, Mehtap, Elmas, Nilüfer, Döne, Ahmet ve Yakup'a,

Fedakâr anne ve babama, sevgili kardeşlerime, her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen ve yalnız bırakmayan, doktora eğitimim için her türlü fedakarlıkta bulunan, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşime, varlıklarıyla yaşama sevincim olan oğullarıma

Çok teşekkür ederim

## ÖZET

**İnce, O.T., Tip I Diyabetli Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol-A Düzeyleri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Programı Doktora Tezi, Ankara, 2017.** Bu çalışmada, tip I diyabetes mellitus tanısı ile takip edilmekte olan çocukların idrar BPA düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılarak BPA maruziyeti ile T1DM arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda T1DM grubunun idrar BPA düzeyleri kontrol grubunun düzeylerine göre yüksek bulunmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olgu grubunda prenatal dönemde konserve gıda, UHT süt veya pet şişeden su tüketen annelerin çocuklarının idrar BPA düzeyleri tüketmeyen annelerin çocuklarına göre yüksekti. Her iki grupta prenatal dönemde evde plastik su ısıtıcısı kullanan annelerin çocuklarında idrar BPA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Olgu grubunda; bebekliğinde emzik kullananlarda, mutfakta plastik saklama kabı kullanılan, bu kaplarda sıcak yemek saklanılan ve bu kapların bulaşık makinasında yıkanıldığı evlerde yaşayanlarda, plastik su ısıtıcısı kullanılan evlerde yaşayanlarda, plastik kutuda süt ürünü tüketenlerde, ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketen çocuklarda idrar BPA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İlk analizlerde önemli bulunan maruziyet faktörleri iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde gebelikte annenin konserve tüketmesi, şu anda plastik su ısıtıcısı kullanılması ve şu anda plastik kutuda süt ürünü kullanılmasının tüm çocuklarda idrar BPA/kreatinin düzeylerini etkileyerek arttırdığı bulundu. Riskli maruziyet yollarının etkilerine çoklu lineer regresyon analizi ile bakıldığında ise sadece plastik su ısıtıcısı kullanmanın, olgu-kontrol grubundan bağımsız bir şekilde, tüm çocuklarda idrar BPA/kreatinin düzeyini arttırdığı bulundu. Sonuç olarak T1DM ile BPA maruziyeti arasında bir ilişki tespit edilemedi. Ancak literatür taramalarında çok söz edilmeyen plastik su ısıtıcısı kullanımının BPA maruziyeti için önemli bir risk faktörü olabileceğini bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Bisfenol-A, çevre, çocuk, diyabetes mellitus

## ABSTRACT

**İnce, O.T., Bisphenol-A Exposure and Urinary Bisphenol-A levels in children with Type-I Diabetes Children, Hacettepe University Institute of Health Sciences Social Pediatrics Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2017.** In this study, we aimed to evaluate the possible association between BPA exposure and T1DM by comparing the urine BPA levels of children followed up with type I diabetes mellitus with the control group. As a result of the study, urinary BPA levels of the T1DM group were higher than the levels of the control group, but the difference was not statistically significant. In the study group; urinary BPA levels in the children of mothers who consume canned food, UHT milk or water in the plastic bottle were higher than in children of mothers who did not consume. In both groups, urinary BPA levels were significantly higher in the children of the mothers who used the plastic kettle in the home during the prenatal period. In the study group; urine BPA levels were statistically significant in children who used pacifier in infancy period, who live in houses where plastic food containers are used in the kitchen, hot food is stored in these containers and these containers are washed in a dishwasher, who use plastic kettle, who consume dairy products in the plastic box, and prepared foods. When the exposure factors which found to be important in the initial analyses were examined by two-way ANOVA; it was found that canned food consumption of mother during pregnancy, using the plastic kettle, and consumption of dairy products in the plastic box were affecting and increases the urinary BPA levels in all children. When the effects of risky exposure were analyzed by multiple linear regression analysis, only plastic kettle usage was found to increase urinary BPA level in all children independently of the case-control group. As a result, the association between BPA exposure and T1DM was not found. However, the use of a plastic water heater, which is not mentioned in the literature, could be an important risk factor for BPA exposure.

**Key words:** Bisphenol A, child, diabetes mellitus, environment



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Tip I Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyopatogenez	7
2.1.3. Patofizyoloji	13
2.1.4. Klinik Bulgular	14
2.1.5. Tanı ve Tedavi	15
2.2. Endokrin Bozucular	17
2.2.1. Endokrin Bozucuların Fizyolojik Etkileri	19
2.2.2. Endokrin Bozucuların Organizmaya Etkisini Değiştirebilen Etmeler	20
2.2.3. Endokrin Bozucular ve Üreme Sağlığı	21
2.2.4. Endokrin Bozucular ve Tiroid Fonksiyonları	21
2.2.5. Endokrin Bozucular ve Obezite, Metabolik Sendrom	21
2.2.6. Endokrin Bozucular ve Diyabet	22
2.3. Bisfenol-A	23
2.3.1. Bisfenol-A Etkilenim Yolları	25
2.3.3. Bisfenol-A Metabolizması	28
2.3.4. Bisfenol-A'nın Organizmadaki Etkileri ve Toksisitesi	29

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	38
3.1. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizlerden Arındırılması	39
3.2. İdrar Bisfenol-A Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Tayini: Ekstraksiyon	39
3.3. Kromotografik Sistem	40
3.4. Yöntemin Uygulanışı	40
3.5. İdrar Kreatinin Tayini	40
3.6. İstatiksel Değerlendirme	41
<b>4. BULGULAR</b>	42
<b>5. TARTIŞMA</b>	59
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	71
<b>7. KAYNAKLAR</b>	75
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK-1:</b> Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
<b>EK-2:</b> Tez Çalışmasında Kullanılan Anket Formu	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	American Diabetes Association/Amerikan Diyabet Derneği
<b>BPA</b>	Bisfenol-A
<b>BPAG</b>	Bisfenol-A Glukuronit
<b>C/S</b>	Sezaryen yol
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>DBCP</b>	Dibromo 3-Kloropropan
<b>DES</b>	Dietilstilbestrol
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EDC</b>	Endokrin Bozucu Kimyasallar
<b>EFSA</b>	Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu
<b>EPA</b>	Çevre Koruma Ajansı
<b>ER</b>	Östrojen Reseptör
<b>EURODİAB</b>	Avrupa Diyabet Çalışma Grubu
<b>FSH</b>	Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>GAD</b>	Glutamik Asit Dekarboksilaz
<b>HbA1c</b>	Hemoglobin A1C
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen/İnsan Lökosit Antijeni
<b>HPLC</b>	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>IAA</b>	İnsülin Oto-Antikorları

<b>IAA2</b>	İnsülinoma-ilişkili Otoantijen 2
<b>ICAs</b>	Ada Hücre Antikorları
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>LD</b>	Öldürücü Doz
<b>LH</b>	Lüteinleştirici Hormon
<b>LOAEL</b>	Gözlenen En Düşük Advers Etki Dozu
<b>MHC</b>	Major Histocompatibility Complex
<b>NGSP</b>	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
<b>NHANES</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
<b>NSVY</b>	Normal spontan vajinal yol
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>PC</b>	Polikarbonat
<b>PCB</b>	Polikloro Bifenil
<b>PPB</b>	Milyarda Bir
<b>PVC</b>	Polivinil Klorür
<b>SGA</b>	Gestasyonel Yaşa Göre Küçük
<b>SHBG</b>	Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
<b>SML</b>	Spesifik Geçiş Limiti
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>T1DM</b>	Tip I Diyabetes Mellitus
<b>T2DM</b>	Tip II Diyabetes Mellitus
<b>TCDD</b>	2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-Dioksin
<b>TDI</b>	Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı

<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktörü
<b>TSH</b>	Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>UHT</b>	Ultra-High Temperature/Ultra Yüksek Sıcaklık
<b>VKI</b>	Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Bisfenol-A'nın moleküler yapısı.	23
2.2.	Bisfenol-A ve metabolik sendrom arasındaki ilişki	34
4.1.	Olgu ve kontrol gruplarında idrar BPA/kreatinin (µg/g kreatinin) düzeyleri	45
5.1.	NHANES çalışmalarında çocuklarda bulunan ortalama idrar BPA (µg/g kreatinin) düzeylerinin yıllar içindeki dağılımı.	61

## TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Diyabet tanı kriterleri.	15
2.2.	Artmış diyabet riskini tanımlayan ölçütler.	16
2.3.	Yaş gruplarına göre tahmini günlük BPA alımı.	26
4.1.	Olgu ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları.	42
4.2.	Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre boy ve VKİ z skorları dağılımı.	43
4.3.	Olgu ve kontrol gruplarının bazı genel özellikleri.	43
4.4.	Olgu ve kontrol gruplarında idrar BPA ve BPA/kreatinin sonuçlarının birbiriyle korelasyonu.	44
4.5.	Olgu ve kontrol gruplarının idrar BPA (ng/ml) ve idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyleri.	44
4.6.	Olgu ve kontrol gruplarında bazı özellikler ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasındaki korelasyon.	45
4.7.	Olgu ve kontrol gruplarında bazı sosyodemografik özellikler ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyleri	47
4.8.	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların annelerinin gebeliklerinde muhtemel BPA etkilenim yolları sıklığı.	48
4.9.	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların postnatal ve şimdiki muhtemel BPA etkilenim yolları sıklığı.	49
4.10.	Prenatal dönemde (annenin gebeliği sırasında) olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.	50
4.11.	Postnatal dönemde ve günümüzde olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.	52
4.12.	Gebelikte annenin konserve gıda tüketmesinin olgu-kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyi üzerine etkisi, <i>iki yönlü varyans analizi</i> .	57
4.13.	Çocukların evinde şu anda plastik su ısıtıcısı kullanmanın olgu-kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyi üzerine etkisi, <i>iki yönlü varyans analizi</i> .	57
4.14.	Çocukların şu anda plastik kutuda süt ürünü tüketmesinin olgu-kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ kreatinin) düzeyi üzerine etkisi, <i>iki yönlü varyans analizi</i> .	58
5.1.	Çocuklarda BPA maruziyetini gösteren bazı çalışmalar	60

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşadığımız yüzyıldaki hızlı teknolojik ve bilimsel gelişmeler bir yandan günlük yaşantımızı kolaylaştırırken diğer yandan çevre kirliliğine neden olmaktadır. Son yüzyılda yaygın bir şekilde kullanılan binlerce kimyasal madde geliştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) sanayi kuruluşları 1980 yılında 320 milyar ton kimyasal madde üretmiştir ki bu da daha o yıllarda kişi başına yılda bir ton atık demektir. Son yarım yüzyılda ABD’de kayıt altına alınan ve kullanımda olan yaklaşık 90000 kimyasal ajan vardır. Bu kimyasallar ile önce çevre kontamine olmuş, ardından da insan vücudunda depolanmaya başlamıştır. Günümüzde artık insan ve hayvan vücutlarında doğada bulunmayan, insan yapımı kimyasal madde atıklarına rastlanmaktadır. Bu kimyasalların %50’si potansiyel toksisite yönünden hiç test edilmemiştir. Çoğunun sadece akut toksisitesi bilinmekte, kronik düşük dozda temasın sağlık üzerine etkileri ise hiç bilinmemektedir. Daha korkutucu olanı bu maddelerin çocuk sağlığı üzerine olan toksik etkileri hakkında çok az şey bilinmesidir. Çoğu kimyasal maddenin toksisite sınırları sadece erişkinlere göre düzenlenmiş, çocuklardaki ve fetüslerdeki etkileri ise hiç çalışılmamıştır (1,2).

Dünyadaki hastalıkların yaklaşık dörtte birinin çevresel kaynaklı olduğunu bilinmektedir (1). Bununla birlikte dünya nüfusunun sadece %12’si beş yaşın altında iken çevresel kaynaklı hastalıkların %40’ı beş yaş altındaki çocuklarda görülmektedir ve çevresel faktörler özellikle çocukların büyüme, gelişme, yaşam kalitesi ve sağlıklarını etkilemektedir (1,3). Bu duruma neden olan ise çocukların erişkinlerden farklı olan yaşam davranışları ile onların biyolojik hassasiyetidir. Ayrıca gerek prenatal gerekse yaşamın ilk dönemlerinde çevreden kimyasal maddelere maruziyet yaşamın ileriki yıllarında da çocukların büyüme ve gelişmesi ile hastalıklara yatkınlığını etkilemektedir. Özellikle endokrin bozucu kimyasal maddelere maruziyetin gelecek kuşakları da etkileyebilecek sonuçlara yol açabildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (3).

Tip I diyabetes mellitus (T1DM) çocuklarda ve erişkinlerde insidansı her geçen gün artan, morbiditesi ve mortalitesi yüksek ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada T1DM insidansı, özellikle 15 yaş altı çocuklarda, 1950’den beri hızlı bir artış göstermektedir (4). 2001-2009 yılları arasında ABD’de çocukluk çağı T1DM



insidansı %21 artmıştır (5). Geleneksel olarak düşük T1DM insidansına sahip olan Çin'de bile 1997 ile 2011 yılları arasında T1DM insidansı yıllık %14,2 artmıştır (6). Avrupa'da ise 2020 yılına gelindiğinde beş yaş altı T1DM olan çocuk sayısının 2005 yılındaki sayının 2 katı olacağı öngörülmektedir (7).

T1DM insidansının bu derece yüksek hızla artması sadece genetik yatkınlık ile açıklanamamaktadır. Bilim insanları bu artışı açıklayabilmek için pek çok hipotez öne sürmüşlerdir. Daha önceleri diyabet ile nadiren birlikte anılan çevresel kirleticiler ve özellikle endokrin bozucu kimyasal maddelerin son yıllarda giderek artan bir şüphe ile diyabetes mellitus (DM) gelişimine neden olabileceği tartışılmaktadır. Tip II diyabetes mellitus (T2DM) ile ilişkileri daha net açıklansa da T1DM ile endokrin bozucular arasındaki ilişki net değildir. Konu ile ilgili insan çalışmaları oldukça az sayıdadır (8). Bununla birlikte endokrin bozucuların kişisel olarak tip I diyabet riskini çok düşük oranda arttırdığı bulunsa bile toplumun büyük bir bölümünün ve özellikle çocukların kontamine olduğu düşünülürse, bu artışın önemli bir toplum sağlığı sorununa neden olabileceği ortadadır.

Aşırı sağlamlık, yüksek darbe ve ısı direnci, olağanüstü şeffaflık, polimerlerle mükemmel uyumluluk gibi eşsiz özelliklerinden ötürü oyuncak üretimi dâhil olmak üzere pek çok alanda kullanılmakta olan Bisfenol-A (BPA), iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir kimyasaldır. Geniş kullanım alanları nedeniyle toplumun çok büyük bölümünün BPA ile kronik maruziyeti olduğu bilinmektedir. BPA yapısal benzerliği nedeniyle östrojenik yan etkiler göstermektedir. Yale Üniversitesi tarafından yapılan bir çalışmada Amerikan Çevre Koruma Ajansının önerdiği günlük alım dozlarının altında bile östrojenik ve antiandrojenik etkilerini gösterdiği bulunmuştur (9).

Bisfenol-A ile DM arasında çeşitli çalışmalarla ortaya çıkarılmış ilişkiler vardır. Örneğin Kanada'da 1935 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada idrar BPA düzeyleri ile HbA1c ve diğer diyabet indikatörleri arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (10). Tayvan Ulusal Sağlık İnceleme Araştırmasında serum BPA düzeyleri ile T2DM arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (11). Yapılan hayvan çalışmaları da BPA'nın diabetojenik etkisinin olabileceği yönünde sonuçlar vermektedir. Örneğin Bodin ve ark. (12,13)'nin yaptıkları fare deneylerinde uzun

süre ve yüksek dozda BPA'ya maruz kalan farelerde insülitis gelişiminin arttığı gösterilerek bu durumun T1DM için risk oluşturabileceği öne sürülmüştür. Aynı araştırmacılar BPA'nın transmaternal etkisini de ilk kez göstermişler, transmaternal geçiş ile BPA verilen farelerin kız yavrularında daha sık insülitis ve T1DM geliştiğini bulmuşlardır (13,14). Bilim insanları bu bulgulara dayanarak BPA'nın genetik olarak yatkın kişilerde tüm immün sistem hücrelerini etkilediğini ve otoimmüniteyi tetikleyerek T1DM gelişimine yatkınlık yaratabileceğini öne sürmüştür (15-17).

Tip II diyabetes mellitus ile BPA arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olmasına karşın, T1DM ile BPA arasındaki ilişki literatürde çok sınırlı sayıda çalışma ile incelenmiştir. Literatürde T1DM ve idrar BPA düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen insan çalışması yoktur. Bu nedenle T1DM tanısı ile takip edilen çocukların idrar BPA düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılarak BPA maruziyeti ile T1DM arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde takip edilen 5-18 yaş arası T1DM tanılı çocukların idrar BPA düzeyleri ölçülerek kontrol grubu çocukların idrar BPA düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Diğer taraftan, yapılan maruziyet belirlenmesine yönelik anket ile çocukların hangi farklı kaynaklardan BPA 'ya maruz kaldıkları değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda çocuklarda BPA maruziyeti kaynaklarının tespit edilmesi ve maruziyetin azaltılabilmesi için yapılması gerekenler de bulunmaya çalışılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tip I Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, insülin salınımı, etkisi ya da her ikisinde olan bozukluk sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Tip II diyabetes mellitus, insülin rezistansı zemininde progresif insülin salınım defekti ile karakterize kompleks bir hastalık iken tip I diyabetes mellitus insülin üreten pankreas beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle T hücreleri tarafından zedelenmesi sonucu gelişen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize, çocukluk yaş grubunda sık görülen kronik metabolik bir hastalıktır (18-22). Klinik bulgular, immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır (22,23). Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşlarıdır (18). Otoimmünitenin varlığına göre tip Ia ve tip Ib olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmun kökenli Tip Ia, diyabetli olguların %90'nını oluşturur iken yine çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip Ib ise %10'luk kısmını oluşturmaktadır (18,22).

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

T1DM dünyada 15 milyon kişiyi etkileyen, tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturan kronik bir hastalıktır. Tip II diyabetin gençlerde sıklığı artsa da T1DM halen çocuk ve adölesanlarda görülen en sık diyabet şeklidir. Amerika'da 19 yaş ve altı yeni tanı almış diyabetik hastaların 2/3'ünü T1DM vakaları oluşturur (24). Dünya çapında 20 yaş altı gençlerde tüm diyabet vakalarının %85 veya daha fazlasını tip 1 DM oluşturur (25).

Farklı etnik gruplarda çok farklı insidans hızları bulunmuştur; Venezüella ve Çin'de 0,1/100.000 olan insidans, Pakistan'da 0,7/100.000, Sardunya'da 36,8/100.000, Finlandiya'da 40/100.000'dir (18,21,23,26). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından çocukluk çağı diyabetinin insidansını belirlemek için 1990'da başlatılan çok uluslu bir araştırma olan DIAMOND çalışmasının 2000 yılında yayınlanan ilk raporuna göre; 1990-1994 yılları arasında 50 ülkeden 75,1 milyon çocuktan oluşan bir popülasyonda 14 yaş ve altı toplam 19164 olguda T1DM

saptanmıştır. Bu popülasyon bu yaş grubundaki dünya nüfusunun %4,5'ine denk gelmektedir (27). Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODİAB) 1989-94 yılları arasında yaptığı çok merkezli çalışmasında ise 15 yaş altı T1DM insidansı 3,2/100.000 bulunmuştur. İsviçre, Norveç, Portekiz ve İngiltere'de yapılan diğer çalışmalarda ise insidans 20/100.000'ün üzerinde bulunmuştur (27). ABD'de yapılan "SEARCH for Diabetes in Youth" çalışmasında 2002-2003 yılları arasında 10 milyondan fazla birey içeren bir toplumda 1905 çocuk ve adolesan yaş grubundaki olguya tip 1 DM tanısı konulmuştur (27,28). Amerika Birleşik Devletleri'nde okul çocuklarında genel prevalans 1,9/1000 bulunmuşken, 5 yaşında 1/1430 olan prevalansının 16 yaşında 1/360'a çıktığı tespit edilmiştir (23,26). 10 yaş altındaki çocuklarda bildirilen tüm diyabet vakalarını T1DM oluştururken, 10-19 yaş grubunda tip II DM oranı %6'dan (Hispanik olmayan beyazlarda) %76'a (Amerikalı Hintlilerde) kadar geniş bir aralıkta değişmektedir (25). Her yıl ABD'de 30000 yeni diyabet tanısı konurken Afrika kökenli Amerikalıların %30-60 daha az T1DM oldukları bilinmektedir. Tüm Dünya'da ise 14 yaş altı çocuklarda her yıl 400.000 yeni T1DM olgusu tanı almaktadır (18). Oranlar Avrupa'da da benzer iken Asya ve Afrika'da daha azdır. 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası T1DM insidansı Türkiye'de 2,52/100.000 bulunmuştur (29).

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalarda T1DM insidansında çarpıcı değişikliklerin olduğunu bulunmuştur (18,21-23). Çalışmalar çocukluk çağı T1DM insidansının son yıllarda tüm dünya çapında giderek arttığını göstermektedir. Örneğin insidansın geleneksel olarak az olduğu Tayland'da 1984-1985 yılında insidans 0,2/100000 iken 1994 yılında insidansın 1,65/100000'e yükselmiştir (18). Yıllık artış oranı Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da %2-5 arasında bulunmuştur ve bu artış özellikle 5 yaş altı küçük çocuklarda daha belirgindir (23,30). Benzer şekilde 1989-2003 yılları arasındaki 15 yıllık süreçte toplam T1DM artış oranı %3,9'dur (31). Bununla birlikte farklı coğrafik bölgelerde farklı artış hızları elde edilmiştir. Avrupa'da yapılan çalışmalar kıtanın orta ve doğusunda yıllık insidans artışının kıtanın batısından fazla olduğunu bulmuştur (18). Artış bu hızda devam ederse Avrupa'da bazı bölgelerde 5 yaş altı yeni tanı T1DM vakalarının sayısı 2005-2020 yılları arasında ikiye katlanacağı ve 15 yaş altı DM prevalansının %70 artacağı öngörülmektedir (31). Bu kadar kısa sürede insan genetik havuzunda önemli bir

değişiklik olamayacağı için T1DM insidansındaki bu artış bilim insanları tarafından çevresel faktörlere ve gen-çevresel etkileşimdeki farklılıklara bağlanmaktadır. Özellikle koruyucu HLA (Human Leukocyte Antigen)-DQ allellerinin toplum içindeki prevalansının farklılık göstermesi ile çevresel faktörlerin etkisi en çok suçlanan faktörlerdir (18,21).

Göçmen topluluklar, T1DM gelişiminde çevresel faktörlerin önemini ortaya çıkaran iyi örneklerdir. Örneğin Hawaii’de yaşayan Japon kökenlilerde T1DM görülme sıklığı Japonya’da yaşayanlara göre 5 kat yüksek saptanmıştır (21). Benzer şekilde İngiltere’ye göç etmiş Pakistanlı çocuklarda insidans yerel halkla aynı iken Pakistan’da yaşayan çocukların yaklaşık 20 katı fazla bulunmuştur (18). Bununla birlikte aynı ülkede farklı etnik gruplar arasında da T1DM insidansı arasında önemli farklılıklar bulunmuştur. ABD’de 10-14 yaş grubunda insidans hızı yerli Amerikalılarda 7,1, İspanyol kökenlilerde 17,6, Afrika kökenlilerde 19,2 iken beyaz Amerikalılarda 32,9 bulunmuştur (18). Bu farklılıkların nedeni ve çevresel faktörlerin rolü şu an için açıklanamamaktadır.

T1DM görülme sıklığında 5-7 yaş ve puberte başlangıcında iki zirve gözlenir (18,27). 5-7 yaş arasında görülen zirve bulaşıcı hastalıkların okula başlanması ile daha sık görülmesine bağlanırken, ikinci zirve puberte ile artan seks steroidlerine, büyüme hormonunun artışına ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (18, 27). Ülkemizde 1969-1991 yılları arasında yapılan 477 olguyu geriye dönük olarak değerlendiren bir epidemiyoloji çalışmasında T1DM tanı yaşının 12 ve 14 yaşları arasında zirve yaptığı görülmüştür (27). Çocukluk çağında otoimmün hastalıklar kızlarda daha sık görülse de T1DM kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir (18,27,32).

Artan T1DM insidansının ülkeler arasında ve hatta aynı ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesinin sadece sosyoekonomik faktörlerle açıklanamayacağı, genetik ve özellikle çevresel faktörlerin de etiyopatogenezde önemli rolü olabileceği son yıllarda giderek artan oranda kabul edilen bir görüştür (22,23,32).

### 2.1.2 Etiyopatogenez

Tip Ia DM Langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkan bir insülitis tablosudur (23,33). Bu süreç genetik yatkınlığı olan bireylerde genellikle çevresel ajanların tetiklemesi ile başlatılır ve aylarca ve yıllarca asemptomatik seyrederek. Tip Ib DM’de ise otoimmün olmayan adacık hücre yıkımı söz konusudur. Etiyolojide genetik, otoimmün ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır (18,19,22,23).

#### Genetik faktörler

T1DM’li vakaların yaklaşık %10’unda ailesel geçiş görülmektedir ancak bilinen bir kalıtım şekli henüz tanımlanmamıştır. T1DM tanısıyla izlenen kişilerin birinci derece akrabalarında diyabet riski olmayanlara göre 15–20 kat daha yüksek bulunmuştur (19,23). Anne T1DM ise çocuklarında diyabet görülme riski %2 iken, baba T1DM olduğunda risk %7’ye çıkmaktadır (23,34). Bir başka çalışmada babanın T1DM olmasının anneye göre çocuklarda T1DM geliştirme riskini 1,8 kat fazla arttırdığı saptanmıştır (35). ABD’de yapılan çalışmalarda toplumda T1DM sıklığı %0,4 iken, kardeşlerin birinde T1DM varsa sıklık %6’ya çıkmaktadır (18). Tek yumurta ikizlerinde T1DM gelişme riskinin %30–65 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde bu riskin %6–10 olduğu bilinmektedir (21,23,34). Tek yumurta ikizlerinin ikisinde de T1DM gelişim oranının eşit olmaması çevresel faktörlerin patogenezde önemli rolü olduğunu gösteren bir başka kanıt olarak kabul edilmektedir (21,22). Ayrıca ayrı yumurta ikizlerindeki riskin, normal kardeşlerden fazla olması sadece genetik materyalin değil, aynı zamanda paylaşılan çevrenin (intrauterin ortam) de diyabet gelişiminde rolü olduğunu kanıtlar (18).

T1DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktoriyel olduğu öne sürülmektedir (19,23). HLA genlerinin T1DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20’sinde HLA dışındaki genlerin de (IDDM2, IDDM12 vs.) diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır (18,30,36). T1DM’de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA genleri, 6p21 kromozomda yer alan MHC’ye (Major Histocompatibility

Complex) lokalize bölgelerdir (18,23,30,37,38). Bu bölgeler T1DM gelişimindeki yatkınlığın %45-60'ından sorumlu tutulmaktadır (23,39,40). Bu genlerin T1DM gelişim patogenezindeki rolünün tam olarak ne olduğu anlaşılmasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. T1DM gelişiminde HLA class II genleri önemli olup en bilinenleri HLA DR, HLA DQ, HLA DP'dir. Beyazlarda HLA-DR4-DQ8 ve HLA-DR3-DQ2 haplotipleri diyabete yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5'in koruyucu genler olduğu saptanmıştır (19,21,41). Diyabete en güçlü yatkınlık oluşturan HLA-DQ lokusu  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinden oluşan bir heterodimerden oluşan CD4 T hücrelerinin antijen sunumunda ve tanınmasında rol alan bir molekülü kodlar. Bu lokustaki alleller yatkınlık veya koruyuculuk oluşturabilir. Beyaz ırkta, HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asidin homozigot yokluğu (nonASP/nonASP) tip 1 DM gelişimi riskini 100 kat arttırmaktadır. Heterozigot (nonASP/ASP) yokluğunda tip 1 DM gelişim riskinin homozigot formuna göre daha az saptandığı bildirilse de normal (ASP/ASP) olanlara göre riskin yüksek olduğu saptanmıştır (18,42,43). Bunlarla birlikte yatkınlık oluşturan MHC genlerinin birçok olguda diyabet gelişimine neden olamaması hastalığın poligenik kalıtıldığı düşüncesini desteklemektedir.

T1DM hastalarının büyük çoğunluğu HLA DR3 ve DR4 class II antijenlerini taşımaktadır. Beyaz ırkta HLA DR3/DR4 heterozigot genotipi taşıyanlarda diyabet riski homozigot olanlara göre daha fazladır (19,30,37). HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında T1DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7-10 kat arttığı bulunmuştur (18,29). HLA genlerinin prevalansı etnik kökene bağlı değişmekte ve bu da T1DM'nin İskandinavya ve Sardunya gibi bölgelerde sık görülmesini ve Çin gibi ülkelerde nadir olmasını açıklamaktadır.

MHC genleri önemli olmasına rağmen tek başına T1DM'yi indüklemeye yeterli değildir. Bu nedenle çoğu olguda poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir (44). Bazı MHC olmayan genler ancak uygun MHC allellerinin varlığında T1DM'ye yatkınlık oluşturur. T1DM kişilerin yaklaşık %10'nunun HLA DR3 ve DR4 negatif olduğu saptanmıştır (18). Bu da tip 1 DM gelişiminde HLA dışındaki genlerin de diyabet gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir (23). T1DM'de yatkınlığı

sağlayan ancak fonksiyonları tam olarak bilinmeyen HLA genleri ile ilişkisi olmayan yaklaşık 20 gen ve bunlar içerisinde de fonksiyonları bilinen iki gen tanımlanmıştır. Bunlar, diyabete yatkınlığın %10'undan sorumlu olan ve 11p5.5. kromozomda yer alan IDDM2 ile 2q33 kromozomda yer alan ve T hücre aktivasyonundan sorumlu olan IDDM12 genleridir (18,23,45). Bazı non-MHC genler, uygun MHC allellerinin varlığında T1DM gelişiminde etkili olmaktadır. Özellikle insülin gen promoter polimorfizmi ve lenfosit spesifik tirozin fosfataz aminoasit değişikliği T1DM gelişme riski ile ilişkilidir. T1DM ile ilişkili genetik değişikliklerin çoğunun birlikte anormal immun yanıtın oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlık ayrıca çevresel uyaranlara ve fizyolojik yollara verilen yanıt üzerinde de etkilidir (46)

T1DM insidansının günümüzde bir salgın gibi artması diyabete yatkınlık sağlayan genlerin kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaya çalışılmıştır (22,30). Ancak çalışmalar genetik havuzun stabil kalmasına rağmen bazı toplumlarda hem insidansın arttığını hem de görülme yaşının düştüğünü göstermektedir (29,47). Bodansky ve ark. (48) göçmenlerde diyabet görülme sıklığının göç ettikleri ülke sıklığı ile uyumlu olduğunu bularak, çevresel faktörlerin T1DM gelişiminde önemli olduğunu bir kez daha ortaya çıkarmışlardır.

### **Otoimmünite**

Tip 1 DM, yaygın immün regülasyon bozukluğu sonucu ortaya çıkabilse de otoimmün diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda aşırı bozulmuş immünite bulunmamaktadır (49,50). Genetik ve çevresel faktörlerin pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmüniteyi tetiklediği, otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde kronik ve yavaş progresyonlu bir yıkım gerçekleştiği ve sonuç olarak insülin sekresyonunun azaldığı düşünülmektedir (18,22,23). Pankreas adacık hücrelerinin %80-90'nın yıkılması ile klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (18,21,23).

Otoimmün T1DM'de iki mekanizma ile insülin sekresyonunda azalma olduğu düşünülmektedir. Birinci mekanizma pankreasın beta hücrelerinin yıkılması iken ikincisi ise pankreastaki sitokinlerin beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmasıdır (18,29). T1DM hastalarındaki otoimmün yıkım süreçlerinin farklılıklar



göstermesi nedeniyle hastalığın balayı süreleri de bireysel değişkenlikler gösterebilmektedir (51,52). Tek antikor pozitifliği olanlarda progresyon daha yavaş seyirli iken çoklu antikor pozitifliği olanlarda otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (18).

Otoimmün süreç dört fazdır: 1-çevresel faktörlere maruziyet, 2- T hücrelerinin uyarılması, 3- T hücrelerinin farklılaşması, 4- beta hücrelerinin yıkılması (18,29). Tip I diyabeti, tip II diyabetten ayıran en önemli özelliklerden biri  $\beta$  hücre antijenlerine karşı oluşmuş otoantikörlerin varlığıdır. T1DM tanısı alan olguların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin pozitif olduğu bildirilmektedir. Otoantikörlerin, ailesinde T1DM öyküsü olan kişilerin %3'ünde pozitif olabileceği bildirilirken, genel popülasyondaki pozitifliğin %0,3-0,4 arasında olduğu saptanmıştır (23,37,53). Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikoru (ICAs=Islet Cell Antibodies)'dir. Daha sonra yapılan araştırmalarda insülin (IAA=insulin autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikörleri tanımlanmıştır (22,23). Şu an için kabul edilen en önemli dört otoantikör insülin otoantikör (IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülinoma-ilişkili otoantijen 2 (IAA2) ve çinko transporter 8 (znT8A)'e karşı oluşmuştur. Tek bir otoantikör pozitifliği, ailede DM hikayesi olsun olmasın tüm olgularda marjinal riske neden olur. Otoantikör sayısı arttıkça risk artar. İki veya daha fazla otoantikör varlığında 3 yılda diyabet riski %39,3 iken daha fazla antikor varlığında 5 yılda diyabet riski %75'dir (54). Otoantikörün tipi kadar miktarı, afinitesi, epitop reaktivite genişliği de riski etkilemektedir (55). Ancak bu antikörlardan hangisinin patogeneizde aktif rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir.

### **Çevresel faktörler**

Çevresel faktörlerin T1DM gelişiminde otoimmüniteyi başlatarak veya başlamış olan otoimmün süreci ilerleterek rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde bazı çevresel faktörler immün cevabı tetikleyerek insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin yıkımına yol açabilir. Günümüzde birçok çevresel faktörün T1DM riskini artırabileceği düşünülmektedir. Bu faktörler arasında

viral enfeksiyonlar, kimyasal maddeler, bağışıklama, gıdalar, erken yaşta inek sütüne maruziyet sayılabilir (56).

T1DM'de viral enfeksiyonların etiyolojik rolü tartışmalı olmakla beraber Koksaki A, Koksaki B3 ve B4, Sitomegalovirüs, Ekovirüs, Epstein-Barr virüs, kızamıkçık, kabakulak, retrovirüsler gibi birçok virüs insan beta hücrelerini enfekte edebilir. Hayvan modellerinde virüslerin direk olarak beta hücrelerini enfekte ederek hücre yıkımına veya bu hücrelere karşı otoimmün saldırıya neden oldukları gösterilmiştir (27). Perinatal dönemde viral enfeksiyonların diyabet riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür (22,23,29). Diyabet ile ilişkisi en iyi bilinen enfeksiyon konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %40'ında yaşamlarının ileriki dönemlerinde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu, %12-20'sinde de T1DM geliştiği çalışmalarla gösterilmiştir (18,57,58). Enterovirüs ailesinden olan Koksaki B3 ve Koksaki B4'ün, Sitomegalovirüs ve Kabakulak virüslerinin de pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdukları bilirse de bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişiminde etiyolojik rolü olup olmadıkları halen bilinmemektedir (18,57). Sonuç olarak viral enfeksiyonların daha önce tetiklenmiş olan otoimmün sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacı ile pankreatik rezervin azalmasına neden olarak diyabet ile ilgili semptomların daha erken ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir (22,29).

Başta Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus *influenzae* tip b aşısı olmak üzere çocukluk çağı aşılamalarının T1DM gibi kronik hastalıkların gelişmesine neden olabileceği yönünde kaygılar olsa da çocukluk çağı aşılamaları ile DM arasında gösterilmiş net bir ilişki yoktur (59).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının otoimmüniteyi tetikleyebileceği bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyucu özelliği saptanırken süt çocukluğu döneminde erken eklenen bazı gıdaların (inek sütü vb.) otoimmünite riskini arttırdığı bulunmuştur (18,22,23,29). Gerstein (60) tarafından yapılan bir meta-analizde, inek sütünün 4. aydan önce başlanmasının T1DM riskini 1,5 kat arttırdığı bulunmuştur. İnek sütü bovin albümini ile adacık hücre 69 (ICA69) antijeni arasında bulunan moleküler

benzerlik nedeniyle otoimmünite geliştiği düşünülmektedir (61). Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda inek sütü proteini (bovin) ile otoimmünite arasında ilişki tespit edilememiştir (62,63). Bir başka ifade ile tip 1 DM gelişiminde inek sütünün rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Tip I DM açısından yüksek riskli olan bebeklerde buğday gibi tahıl ürünlerine erken başlanması adacık hücre otoantikorlarının gelişmesini tetikleyebilir. T1DM geliştirme açısından yüksek riskli olan bebeklerde tahıllara 3. aydan önce veya 7. aydan sonra başlanması 4-6 ay arası başlanana kıyasla adacık hücre otoantikorlarının gelişmesi açısından yüksek riskli bulunmuştur (64).

Omega-3 yağ asitleri otoimmünite ve T1DM gelişiminde rol oynar. Hayvan çalışmaları omega-3 yağ asitlerinin otoimmün adacık hücre destrüksiyonu ile ilişkili inflamatuvar cevapta koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir. Norveç'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında T1DM'li çocukların diyabet olmayanlara göre daha az balık yağı tükettikleri gösterilmiştir (65).

İmmünmodulator etkisi olan Vitamin D ile T1DM gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (7,66-68). Finlandiya diyabet insidansının en yüksek olduğu ülkelerden birisidir. Vitamin D süplemantasyonunun etkisinin değerlendirildiği geniş katılımlı bir çalışmada, süplemantasyon yapılanlarda T1DM göreceli riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, 0.16 ve 1). Aynı çalışmada infantlara yeterli vitamin D takviyesinin yapılması durumunda artma eğiliminde olan T1DM insidansının azalabileceği de öngörülmüştür (66).

Yapılan çalışmalarda içme suyundaki nitrat konsantrasyonu 14,8 mg/L ve üzeri olan bölgelerde diyabet insidansı nitrat konsantrasyonu 3,2 mg/L ve daha az olan bölgelere göre %30 daha fazla bulunmuştur (69). Ağız yoluyla alınan nitratın, metabolizması sonucu oluşan N-nitroso bileşiklerinin diyabet gelişiminde rol alabileceği yönünde görüşler bildirilmiştir (69).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde hasar yaparak T1DM gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diabetojenik ilaçlar olduğu bilinmektedir. Bunlardan en

önemlisi diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotosindir. Streptozotosin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmüniteye neden olarak hasarlamaktadır (18,70,71).

Bunların dışında çevremizde sıkça bulunan ve son yıllarda miktarları ve çeşitlilikleri artan kimyasal pek çok madde de T1DM gelişimi açısından riskli bulunmaktadır. Özellikle kalıcı organik kirleticiler ve endokrin bozucu kimyasallar son yıllarda bu konuda en çok suçlanan ajanlardır (72).

### **2.1.3 Patofizyoloji**

İnsülinin en önemli görevi enerji kaynaklarını hücrede depolamak ve hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamaktır. Açlık ve tokluk durumlarında insülinin bir salınım paterni göstermesi metabolik kontrolün sağlanması için gereklidir. Tip I diyabette pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki kronik kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji kaynağı olarak kullanamaması veya depolayamaması hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca bu olgularda karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezis artarak hiperglisemiye katkıda bulunur (18,29).

Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aşınca oluşan glukozüri, ozmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olur (18,23). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı hormonların (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Bu durum lipid sentezinin azalmasına ve lipolizin hızlanmasına neden olarak serum total lipidlerinin ve serbest yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünlerinin periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır (18).

#### 2.1.4. Klinik Bulgular

T1DM’li olgular çoğunlukla poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi klasik semptomlarla başvururlar ve başvuru sırasında hiperglisemi, ketoz veya ketoasidoza mevcut olabilir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında T1DM’nin en sık başvuru şekli asidoz olmadan gelişen hiperglisemidir. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ise ketoasidoza ile başvuru sıklığı yüksektir. Hiperglisemi poliüri, polidipsi, polifaji, artmış iştaha rağmen kilo kaybı ve letarji gibi klasik bulgulara neden olur (27). Poliüri, noktüri, yatak ıslatma, önceden tuvalet eğitimi almış çocukta gündüz inkontinansı şeklinde görülebilir. Tuvalet eğitimi almamış çocuklarda ebeveynler çocuk bezini sık değiştirmeleri gerektiğinden şikâyet ederler. Polidipsi ise hiperglisemi ve hipovoleminin serum osmolalitesini artırmasına ve artmış osmolalitenin susama hissinde artışa neden olmasının sonucudur (18).

Kilo kaybı hipovolemi ve artmış katabolizmanın sonucudur. Diyabetik çocuklarda insülin eksikliği iskelet kasında glukoz kullanımını bozar ve yağ ve kas yıkımını artırır. Öncelikli olarak iştah artar ama zamanla çocuk anoreksik olur ve bu da kilo kaybını daha da artırır. Poliüri ve polidipsi gibi klasik semptomlar her zaman ilk başvuru şikâyeti olmayabilir ve yalnızca dikkatli öykü alınması bu bulguları ortaya çıkarabilir. Küçük çocuklar ve kızlarda perineal kandidiyazis sık görülen bir başvuru şeklidir (27).

Çocukluk dönemi diyabeti prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet olarak 4 klinik evrede görülür (23). Diyabet tanısı, çocuklukta semptomların ani başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bununla birlikte başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Belirli durumlarda diyabetin klinik bulguları daha yavaş bir başlangıç gösterebilir ve bu durum tanıda gecikmeye neden olabilir. Örneğin beta hücrelerinin otoimmün hasarlanmasının daha agresif seyrettiği okul öncesi yaş grubundaki çocuklarda, semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmektedir. Bu çocuklar kliniklere sıklıkla letarji ve kusma gibi ketoasidoz semptomları ile başvurmaktalardır. Adölesan yaş grubunda ise otoimmün hasarlanmanın daha yavaş seyirli olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olduğu bilinmektedir (52).

### 2.1.5. Tanı ve Tedavi

Tip I DM, diyabetin birkaç farklı çeşidinden biridir. İlk basamak diyabet tanısını koymaktır (18). Sonra tip I DM'yi klinik ve laboratuvar bulguları ile diyabetin diğer farklı nedenlerinden ayırmak gerekir. Diyabetes mellitus tanısı; glukoz metabolizmasını ilgilendiren dört bozukluktan birinin gösterilmesi ile konur (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Diyabet tanı kriterleri (27).

- 
1. Açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl olması. (Açlık süresi en az 8 saat olmalıdır)
  2. Hipergliseminin klasik semptomları olan bireyde rasgele alınan venöz plazma glukoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl olması
  3. 1.75 g/kg (maksimum 75 g) glukoz yüklenmesinden sonra 2. saatte ölçülen plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl olması anormal glukoz tolerans testi olarak tanımlanır. Çoğu çocuk semptomatik olduğu ve plazma glukoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl olduğu için oral glukoz tolerans testi (OGTT) tip 1 diyabetin tanısında nadiren gereklidir.
  4. Glikolize hemoglobin (HbA1c)  $\geq 6.5$  olması (Test 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP) tarafından sertifikalanmış ve standardize edilmiş metodu kullanan bir laboratuvar da yapılmalıdır.)
- 

Yüksek hipergliseminin yokluğunda tanı ölçütleri takip eden günde aynı testleri tekrarlayarak doğrulanmalıdır. Fakat iki farklı test (örneğin açlık glukoz düzeyi ve HbA1c) diyabet tanısı ile uyumlu ise başka test yapmaya gerek yoktur. İki farklı test birbiri ile uyumlu değilse diyabet tanısı ile uyumlu olan test tanıyı doğrulamak için tekrarlanmalıdır (73). 2009'da Uluslararası Bilirkişi Komitesi diyabet tanısında HbA1c düzeylerinin kullanılmasını önermiştir ve ADA (American Diabetes Association) bu kararı onaylamıştır (74,75). HbA1c glukozu enzimatik olmayan reaksiyon ile bağlanmış hemoglobin yüzdesini ölçer ve ölçümden 10-12 hafta öncesine kadar olan kan glukoz düzeyinin göstergesidir. T1DM tanısı konulduğunda HbA1c düzeyleri yüksektir. Değerin  $\geq 6,5$  olması diyabetin varlığını düşündürürken,  $< 6,5$  olması diyabeti dışlamaz.

Artmış diyabet riskini tanımlayan bazı ölçütler ADA tarafından tanımlanmıştır. Bu ölçütler Tablo 2.2'de verilmiştir (18). Her üç ölçüt için de risk sürekli ve tanımlanan aralığın alt sınırından üst sınıra kadar risk orantısız olarak giderek artar. Açlık glukoz düzeyinin <100 mg/dl (5.6 mmol/L) olması ve OGTT'de 2. saat glukozun <140 mg/dl (7.8 mmol/L) olması normal olarak değerlendirilir.

**Tablo 2.2.** Artmış diyabet riskini tanımlayan ölçütler (27).

- 
1. Bozulmuş Açlık Glukozu: Açlık plazma glukozunun 100- 125 mg/dl olması
  2. Bozulmuş glukoz toleransı: 75 g oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukoz değerinin 140-199 mg/dl olması
  3. HbA1c düzeyinin %5,7-6,4 olması (International Expert Committee'nin raporuna göre %6,0-6,4 olması)
- 

Çocuk ve adolesanlarda tip II DM'nin insidansı arttıkça T1DM'yi tip II DM'den ayırt etmek önem kazanmaktadır. Bu iki diyabet türü hikâye, klinik bulgular ve laboratuvar bulgularına göre ayırt edilebilir. Tip I ve tip II DM'yi ayırt etmede kullanılan parametreler şunlardır (27):

*Vücut ağırlığı:* Tip II DM'li olgular genellikle aşırı kiloludur. Vücut kitle indeksleri yaş ve cinsiyete göre 85. persentilden daha fazladır. T1DM'li çocuklar ise genellikle fazla kilolu değildir ve yakın zamanda görülen kilo kaybı öyküleri mevcuttur.

*Yaş:* Tip II DM'li olgular genellikle ergenlik sonrası bulgu verirken T1DM'li olgular daha erken yaşta tanı alırlar. T1DM'de başlangıç yaşı bimodal seyir gösterir ve 4-6 yaş ve 10-14 yaşta iki ayrı pik yapar.

*İnsülin direnci:* Tip II DM'li olgularda akantozis nigrikans (insülin direncinin bir bulgusudur), hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu görülürken T1DM'li olgularda bu bulgular nadir görülür.

*Aile hikayesi:* Tip II DM'de aile öyküsü T1DM'ye göre kuvvetle pozitifdir. T1DM'li olgularda aile öyküsü %10 oranında mevcut iken tip II DM'li olgularda bu oran %40-50'dir (76,77).

*Otoantikör varlığı:* Tanı koydurucu olmasa da serum adacık spesifik pankreatik otoantikörler, glutamik asit dekarboksilaz, tirozin fosfataz, insüline karşı gelişen otoantikörlerin varlığı T1DM'yi düşündürür. Pankreatik otoantikörlerin yokluğu T1DM olasılığını dışlamaz. Klasik tip II DM bulguları olan bireylerin %30'unda antikör pozitifliği görülebilir (27).

Yeni tanılı T1DM'li olguların eğitimi koplake ve zaman alıcıdır (21). Tedavideki genel amaç metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönem komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati vs.) ortaya çıkmasını engellemektir. Bu çocukların takibinin multidisipliner ekipler tarafından yapılması önerilmektedir. Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır (29).

## **2.2. Endokrin Bozucular**

Dünya Sağlık Örgütü, 5 yaş altı çocuklarda oluşan hastalıkların %33'ünün çevresel nedenlerden kaynaklandığını rapor etmiştir. Ayrıca 0-14 yaş çocuk ölümlerinin %36'sının çevresel nedenlerden olduğu tahmin edilmekte ve gelişmekte olan ülkelerde çevresel risklerin ortadan kaldırılmasıyla yılda en az 4.000.000 çocuğun yaşama devam edeceği düşünülmektedir. İnsanlar tarafından üretilmiş ve çevreye salınmış kimyasalların bu konuda ana sorumlular olduğu iddiası her geçen gün yeni yandaşlar bulmaktadır. Bilim insanları günümüzde kurşun zehirlenmelerinin %100'ünü, astım problemlerinin %30'unu, nörodavranışsal bozuklukların %10'unu, kanserlerin %1-5'ini çevresel kirleticilere bağlamaktadır (78).

20. yüzyılın başında kullanılan 1000 kadar kimyasal maddenin büyük bölümü bitkisel, hayvansal ve mineral kaynaklı iken, bugün çoğunluğu sentetik olmak üzere çevremizi saran kimyasal maddelerin sayısı 100.000'i geçmekte ve her yıl bu sayıya 1500 kadar yeni kimyasal madde eklenmektedir (79). Modern yaşam kimyasal maddelere maruziyeti kaçınılmaz hale getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA; Environmental Protection Agency) tarafından kayıtlı 81.000'in üzerinde kimyasal madde bulunmaktadır. Bu bileşiklerin yarısından azı



insan sağlığında yaratabileceği toksik etkiler açısından test edilmiştir. Ayrıca bu kimyasalların sadece %20'si yaratabilecekleri gelişimsel toksisite açısından ve %10'unudan azı da pediatrik nörotoksisite açısından test edilmiştir (78). Daha da vahim olarak bugün 3.000'den fazla besin koruyucusu, renklendirici vb. katkı maddesi besinlere katılmakta ve bunların nerdeyse hiçbirisi östrojenik etkileri açısından test edilmemiş durumdadır. Tüm bu kimyasal bileşiklerin yaygın kullanımı ve çeşitlilikleri sonucu gerek akut gerekse kronik maruziyete bağlı olarak özellikle çocuk sağlığı üzerine pek çok istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığı gözlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü günümüzde endüstrileşmiş ölkelerdeki kaygıları arasında çevre sağlığı ve endokrin bozucuları da saymaktadır.

Vücutta doğal olarak bulunan ve vücudun homeostazı, üreme ve gelişimsel işlevlerde görev alan hormonların sentezi, salınımı, taşınması, metabolizması, bağlanması veya eliminasyonunu etkileyen ekzojen ajanlar “endokrin bozucu kimyasallar” (EDC) olarak tanımlanır (80,81). Bu grubu oluşturan bileşiklerin, doğal kimyasal taşıyıcıların kimliğine bürünerek, östrojen ve androjenler gibi steroid hormonlarını antagonize edebilen veya bu hormonlar gibi davranarak vücudun endokrin ve bağışıklık sistemlerini bozan hormonal yönden aktif bileşiklerdir. Bu bileşiklere ait ilk bilimsel sonuçlar 1960 yılların ortalarında alınmasına karşın tıbbi olarak etkilerinin tanımlanmaları 1993 yılında gerçekleşmiştir (82). EDC'ler hormonların üretim, salınım, bağlanmaları üzerine etkili oldukları gibi aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine de etki etmektedir (83). Sentetik ve endüstriyel pek çok ürünün içerisinde bulunabildikleri gibi doğada da bulunabilirler (84,85). Ancak doğal EDC'ler yarı ömürleri kısa olduğundan dokularda birikmeden kolaylıkla vücuttan atılırlar ve bu nedenle genellikle önemli yan etki oluşturmazlar. En iyi bilinenleri fitoöstrojenlerdir. Sentetik EDC'ler ise günlük yaşantımızda kullanılan değişik pek çok ürünün içinde bulunur. Ayrıca gıda ve kozmetiklerle birlikte yoğun olarak maruz kalmak da mümkündür (81).

Çeşitli kimyasallara kaza sonucu veya meslekleri nedeniyle kronik olarak maruz kalan insan topluluklarındaki trajediler de endokrin bozucu bileşiklerin insanlarda yaratabilecekleri etkiler konusunda bilgi sahibi olmamıza neden olmuştur. Muz üretiminde kullanılan bir pestisit olan dibromo 3-chloropropan'a (DBCP) 3 yıl

boyunca maruz kalan erkeklerin %64-90'ında azospermi veya oligospermi saptanmıştır (86). Yapılan hücre çalışmaları sonucunda DBCP-uygulanan spermin dölleme kapasitesinin kaybolduğu belirlenmiştir (85). Japonya'da 1968 yılında PCB (Polikloro Bifenil) ile kontamine olmuş pirincin tüketilmesi (Yusho kazası) ve 1979 yılında Tayland'da ısı transfer ortamı olarak kullanılan PCB'ler ile kontamine olmuş besinlerin tüketilmesi ile (Yu-Cheng kazası) binlerce kişi zehirlenmiş ve kronik etkiler ortaya çıkmış, yüzlerce kişi de hayatını kaybetmiştir. Ayrıca bu etkilerin nesiller boyu aktarıldığı bulunmuştur. Örneğin Yu-Cheng kazasından etkilenen kişilerden doğanların çocuklarında bile mikropenis, azalmış sperm ve sperm kalitesi gibi çok ciddi üreme problemleri gözlenmekte ve bu epidemiler PCB'ler, dioksinler gibi bileşiklerin endokrin sistem üzerine olan etkilerine dair önemli kanıtlar olarak kabul edilmektedir (78,87).

### **2.2.1. Endokrin Bozucuların Fizyolojik Etkileri**

Endokrin bozucular; etkilerini sıklıkla steroid hormonlar ya da peptid/protein yapıda hormonlar üzerinden gösterirler (88,89). Endokrin bozucuların bir diğer mekanizması da genler üzerine doğrudan etki göstermeleridir. Örneğin östrojenik etki gösteren endokrin bozucuların DNA hasarına ve dolayısıyla etkilediği hücre ve hücre gruplarında malign farklılaşmalara neden olduğu bulunmuştur (90). Östrojen benzeri endokrin bozucu olan bir poliklorine bifenil türünün (PCB138) 20 yaş üstü kadınlarda meme kanseri ile belirgin olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (91).

Endokrin bozucuların bilinen etki mekanizmaları şu şekildedir: 1) steroid hormon reseptörlerine bağlanma ve hormonların etkisini taklit ederek, 2) hormon bağlanmasını bloke ederek, 3) reseptörlere bağlanmaksızın hücre sinyalizasyonunda ve gen ekspresyonu değiştirerek, 4) hormonların metabolizması veya üretimini etkileyerek, 5) hormon reseptörlerinin sentezini ve etkinliğini etkileyerek, 6) hormon fonksiyonları ile ilişkilendirilmiş enzimleri etkileyerek (78)

Son yıllarda endokrin bozucuların epigenetik etkileri de tartışılmaktadır. Yaşamın erken dönemlerinde endokrin bozuculara maruz kalınması sonucu oluşan gen metilasyonlarının yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkan hastalıkların temelini

oluşturduğu ve bu genetik değişimin nesilden nesile aktarılabilirdiği düşünölmektedir (92-94).

### **2.2.2. Endokrin Bozucuların Organizmaya Etkisini Değiştiren Etmenler**

*Maruz kalma yaşı:* Gelişmekte olan bir organizma ile (bebek ya da fetüs) yetişkin bir bireyin endokrin bozucu ajanlara maruz kalmasının farklı sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünölmekte, erken maruziyetin etkilerinin geri dönüşsüz olabileceği tahmin edilmektedir (95).

*Maruziyet sonrası geçen süre:* Endokrin bozuculara maruziyetin sonuçları hemen gözlenmeyebilir, kronik maruziyet ya da organizmanın gelişimi endokrin bozucuların etkilerinin gözlenmesine neden olabilir (81).

*Karışım (kokteyl) etki:* Farklı endokrin bozucular birbirlerinin etkilerini arttırdıkları gibi birlikte daha farklı etkilerin gözlenmesine de neden olabilir, sinerjist etki gösterebilirler (96).

*Alışılmamış doz-yanıt dinamiği:* Endokrin bozucuların doz-yanıt mekanizmaları ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Bunlardan ilki; endokrin bozucuların en düşük dozlar dahil olmak üzere her dozda etkili olabileceği yönündedir. Bu görüşe göre önemli olan, endokrin bozuculara kritik pencere olarak adlandırılan gelişimsel dönemdeki maruziyettir (81). Bir diğer görüş de endokrin bozucuların düşük ve yüksek dozlarda daha etkin olduğudur. Bu görüşe göre endokrin bozucuların etkileri U şeklinde grafik ile gösterilebilir (81,97).

*Epigenetik etki, genetik aktarım:* Endokrin bozucuların etkileri yalnızca maruz kalan birey ya da nesilde değil daha sonraki nesillerde de gözlenebilir. Bu aktarım yalnızca fetusun/yumurtanın etkilenmesi (98) ile değil, DNA mutasyonu, metilasyonu ya da histon asetilasyonu ile de gerçekteşebilir (93,98,99)

Avrupa Birliği'nin 2002 yılında yayınladığı endokrin bozucular ile ilgili raporunda, yüzlerce kimyasal madde içinde çevre ve insan sağlığına zararı açık olarak gösterilmiş olan 60 madde bulunmaktadır. Bazı ilaçlar, dioksin ve dioksin

benzeri bileşikler, poliklorlu bifeniller, bazı pestisitler, fitalatlar ve bisfenol-A gibi plastizer maddeler endokrin bozucu etkiye sahip maddeler arasında sıralanmaktadır. Bu maddelerin pek çoğu kişisel bakım ürünleri, kozmetikler, deterjanlar, oyuncaklar ve plastik şişeler gibi günlük hayatta yoğun olarak kullanılan ürünlerde yer almaktadır. Çocukluk çağında endokrin bozucular ile en sık ilişkisi olduğu düşünülen sorunlar, intrauterin büyüme geriliği, üreme sağlığı sorunları, puberte prekoks, tiroid bozuklukları, obezite, metabolik sendrom ve diyabettir (78).

### **2.2.3. Endokrin Bozucular ve Üreme Sağlığı**

Endokrin bozucuların üreme sağlığı üzerine etkileri yapılan çalışmalarla en iyi aydınlatılmış etkilerindedir. Endokrin bozucular kadınlarda erken/geç puberteye, polikistik over sendromuna, doğurganlığın azalmasına, kısırlığa, endometriyozise, erken over yetmezliğine, rahim tümörlerine, anöploidiye, gebelik komplikasyonlarına, meme tümörleri ve endometriyal tümörlere neden olabilmektedir (81,100). Erkek üreme sistemlerinde ise endokrin bozucuların etkileri ile ilgili çalışmalar sperm kalitesinde düşüşe, kısırlığa, ürogenital abnormalitelere (hipospadias, kriptorşidizm) ve testiküler germ hücreli tümörlere neden olabildiğini göstermektedir (101).

### **2.2.4. Endokrin Bozucular ve Tiroid Fonksiyonları**

Endokrin bozucular ve tiroid hormon etkileşiminin en çok fetal dönemde büyüme ve beyin gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (102). Yenidoğan bebeklerin kord ve maternal serumlarındaki PCB, polibromin difenil eter ve organoklorlu pestisit düzeyleri ve tiroid hormonlarının konsantrasyonları incelendiğinde, endokrin bozucu düzeyleri ile tiroid hormon konsantrasyonları arasında ters ilişki saptanmıştır (103).

### **2.2.5. Endokrin Bozucular ve Obezite, Metabolik Sendrom**

Her ne kadar obezitenin temel nedeni yüksek enerji alımına karşılık düşük fiziksel aktivite düzeyi olarak gösterilse de son yıllardaki obezite epidemisinin oluşumunda endokrin bozuculara maruziyetin de etkili olduğu düşünülmektedir (104-106). Yapılan hayvan çalışmalarında tributlin, BPA, organoklorin ve

organofosfat pestisitleri, hava kirliliği, kurşun, dietilstilbestrol, perflorooktanoik asit, monosodyum glutamat ve nikotin maruziyetinin yaşamın ileri dönemlerinde vücut ağırlığında ve kolesterol düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (104,107,108).

Endokrin bozucular insanlarda vücut ağırlığı artışına ve insülin duyarlılığına neden oldukları ve endokrin sistemi etkiledikleri için metabolik bozucular olarak da adlandırılmaktadır (109). Endokrin bozucuların metabolik etkileri ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan kesitsel bir çalışma ile diyabetli, kardiyovasküler hastalığı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bireylerin idrarlarında yüksek Bisfenol-A düzeylerinin belirlenmesi ile anlaşılmaya başlanmıştır (110).

### **2.2.6. Endokrin Bozucular ve Diyabet**

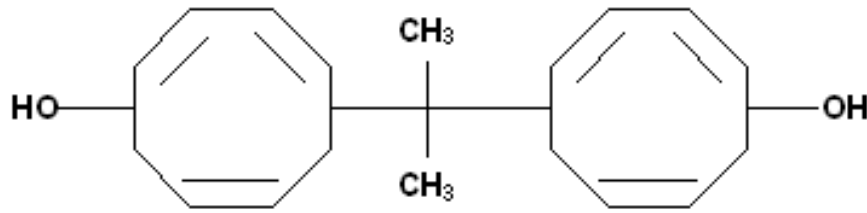
Bazı endokrin bozucular pankreasın beta hücrelerini etkileyerek insülin üretimini ve salınımını değiştirebilir, aynı zamanda immünotoksik etki de gösterebilirler. Yapılan sınırlı sayıda epidemiyolojik ve hayvan çalışmaları tip I ve tip II diyabet ile Bisfenol-A, fitalatlar, yanmaz malzemeler, arsenik, dirençli organik kirleticiler ve pestisitler gibi endokrin bozucuların ilişkili olduğunu bulmuştur (78, 111).

Endokrin bozucu bileşiklerle diyabet arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik çalışmalardan elde edilen en geçerli veriler, 1976 yılındaki Seveso / İtalya kazasından sonra yürütülen takip çalışmalarına aittir. 20 yıllık takip çalışmaları özellikle kadınlarda belirgin olarak, diyabetes mellitus görülme sıklığında artış raporlamıştır (112). Benzer olarak, TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin)'ye yüksek seviyelerde maruz kalan Vietnam gazilerinde yapılan bir takip çalışmasında da yüksek TCDD maruziyeti ile, DM sıklığında artış ve DM tanısı konma yaşının daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır (113). Bununla birlikte, bu çalışma sonuçlarını henüz doğrulayabilecek başka bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Diyabet-endokrin bozucu bileşiklere ait olası ilişkilerin mekanizmaları halen ortaya konmuş değildir.

### 2.3. Bisfenol-A

Bisfenol-A sanayide birçok amaçla üretilen ürünlerde ham madde olarak kullanılan ve organizmada östrojenik, kanserojenik etkiler oluşturabilen çevresel östrojenlerden biridir. İlk olarak 1891 yılında kimyager A.P. Dianin tarafından sentez edilmiştir. Daha sonra BPA'nın içecek ve yiyecek paketlemede kullanılan polikarbonat (PC)'in üretiminde kullanılabileceğinin 1957 yılında Bayer ve General Elektrik tarafından keşfedilmesi, BPA kullanımında hızlı bir şekilde artışa sebep olmuş ve BPA'yı dünyada en çok kullanılan ticari ürün haline getirmiştir (72,112). Aşırı sağlamlık, yüksek darbe ve ısı direnci, mükemmel şeffaflık ve polimerlerle sorunsuz uyumluluk gibi eşsiz özelliklerinden ötürü BPA'nın dünya genelinde üretimi büyük boyutlara ulaşmıştır. Sadece Almanya'da 1995 yılında 210.000 ton üretilen BPA, dünyada her yıl 5 milyon tonu aşkın miktarda üretilmektedir (72,114). Üretimin yaklaşık üçte biri ABD'de yapılmaktadır ve 2011 yılında yaklaşık olarak 24 milyar Türk lirası değerinde BPA üretimine ulaşılmış olup yılda 100 tonun üzerinde BPA'nın atmosfere salındığı bildirilmiştir (115).

Bisfenol A [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], asetonun eşdeğer iki fenolle yoğunlaştırılması sonucu sentezlenen bir organik bileşiktir (Şekil 2.1). BPA fenolik kokulu, beyaz-krem renkte, katı, kristal yapıdadır. Santrifüj ve arıtma işlemleri sonrasında, kurutulmuş kristaller polikarbonat ve epoksi reçine üretimi için 99.8% saflıkta olan yüksek kaliteli bir ürün haline gelmektedir (116).



**Şekil 2.1.** Bisfenol-A'nın moleküler yapısı

Bisfenol-A genel olarak tekrar kullanılabilen, dayanıklı, kalın, şeffaf plastik ürünlerin yapısında (PVC (Polivinil Klorür) pencereler, biberonlar, su damacaneleri, yemek saklama kapları, buzdolabı çekmeceleri) bulunur. Üretilen BPA'nın yaklaşık

%70'i polikarbonat, %25'i epoksi reçine ve %5'i de kullandığımız PVC plastikler, kompakt disk, termal kâğıtlar, metal konserve ve içecek kutularının (kola, meyve suyu, süt, bira vb) iç yüzey plastik kaplama malzemesi ile biberon yapımında kullanılmaktadır. Ayrıca diş hekimliğinde beyaz renkli diş dolgu malzeme yapımında da yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. İnşaat sektöründe beton restorasyonu ve korumasında, köpük ve paketlenme sistemlerinde, fiberglas üretiminde kullanılır. Günlük hayatta kullandığımız gıda saklama poşetleri, damacana su şişeleri, iş güvenlik kaskları da BPA'nın kullanıldığı diğer ürünlerdir. Otomotiv sektöründe yüksek sıcaklığa dayanıklı polikarbonat plastikler ile birçok elektrik ve elektronik parçada (elektrik fişleri, floresan tüp soketleri vb) BPA bulunmaktadır. Hem tip 3, hem de tip 7 plastiklerin yapısında bulunmaktadır. Tip 3 plastiklere sertleştirici, Tip 7 plastiklere antioksidan olarak eklenmektedir (117-119).

Ayrıca mükemmel mukavemet, sertlik, kimyasal direnç ve yapışkan ve elektriksel özellikleri nedeniyle epoksi reçineler günümüzde kaplama ve yapısal uygulamalarda kullanılır. Epoksi reçine içeren ana ürünler; yüksek katı ve toz ile su bazlı epoksi boyalar, yiyecek ve içecek kutuları, yapıştırıcılar, otomobil gövde astar için koruyucu kaplamalardır. Epoksi reçineler, elyaf takviyeli kompozitler, elektrik laminat, dökümler, takımlar ve yapıştırıcılar gibi yapısal uygulamalarda da bulunmaktadır (119).

Bisfenol A'nın yüksek üretim kapasitesi ve olağanüstü sayıda olan kullanım alanları göz önünde bulundurulduğunda çevreye önemli miktarda yayılımı olduğu rahatlıkla öngörülebilir. Çok düşük buhar basıncı ve suda çözünürlük gibi kimyasal ve çevresel risk özellikleri dolayısıyla BPA, nehirler, göller, su kaynaklarında asılı organik sediment olarak ve yabani hayvan dokularında sulu fazda tespit edilmiştir (120). Japonya'da 1998 yılında yapılan bir çalışmada, akarsulardan alınan 109 örneğin 62'sinde, 20 sediment örneğinin 19'ünde Bisfenol A tespit edilmiştir (72). Almanya'da 2001 yılında yapılan bir araştırmada 116 yerüstü su kaynağında, 35 sedimentte, 37 kanalizasyon suyunda Bisfenol A bulunmuştur (121). 2003 yılında ABD Toksik Madde Bırakma Envanteri bilgilerine göre  $1.8 \times 10^6$  pound BPA çeşitli sanayi sektörlerinden, belediyelerin atık su arıtma tesislerinden ve çöp alanlarından çevreye yayılmıştır (122).

Lipofilik olması nedeniyle insan yağ dokusunda birikebilen Bisfenol-A Hollanda, Norveç ve ABD’de yapılan çalışmalarda gebe kadınların idrar örneklerinde tespit edilmiştir (118,123-125). BPA ayrıca bebek kordon kan örnekleri ile amniyotik ve foliküler sıvıda da bulunmuştur (126). Anne sütü BPA’nın tespit edilebildiği bir başka ortamdır. Sun ve ark.(127), sağlıklı kadınlardan alınan anne sütü örneklerinde ortalama 0.61 ng/ml BPA saptamıştır. İnsan kolostrumunda ortalama  $3,41 \pm 0,01$  ng/ml BPA tespit edilmiştir (128).

Son yıllarda BPA maruziyetinde artış olduğu bildiren çalışmalar vardır. ABD’de 2003- 2004 yılları arasında altı yaş üstü 2517 kişinin %93’ünün idrarında BPA saptanmış, ortanca idrar total BPA düzeyi 2.7 µg/L tespit edilmişken, bu değer 1988- 1994 yıllarında saptanan değerlere (ortanca 1.3 µg/L) göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (129). Yapılan çalışmalarda tüm dünya genelinde alınan kan, idrar ve diğer doku örneklerinin %90’ından fazlasında BPA’nın tespit edildiği görülmüştür (126). Tüm bu bulgular insanların pek çok kaynaktan ve sürekli olarak BPA’ya maruz kaldığını kanıtlamaktadır.

### **2.3.1. Bisfenol-A Etkilenim Yolları**

Çok geniş kullanım alanı olan BPA’ya maruziyet riski intrauterin hayattan itibaren başlamaktadır. Toksik özelliklerinden ve yaygın endüstriyel kullanımından dolayı BPA, Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986 (SARA) Başlık 3 olarak da bilinen; Emergency Planning and Community Right-to-Know Act (EPCRA) 313. bölümünde (Acil Durum Planlaması ve Toplumun Doğruyu Bilme Hakkı bölüm 313) listelenen kimyasallardan biridir (130). Yapılan çalışmalar özellikle süt çocukluğu döneminde BPA maruziyetinin çok fazla olduğunu, yaş ilerledikçe maruziyetin azaldığını ortaya koymuştur (Tablo 2.3) (131).



**Tablo 2.3.** Yaş gruplarına göre tahmini günlük BPA alımı (131).

Yaş grubu	Günlük medyan BPA alımı (µg/kg/gün)
Süt çocuğu (0-6 ay arası)	
Mama ile beslenme	1-11
Sadece anne sütü ile beslenme	0,2-1
Süt çocuğu (6-12 ay arası)	1,65-13
Çocuk (1,5-6 yaş)	0,043-14,7
Yetişkin	0,008-1,5

Erişkinlerde en önemli BPA kaynağı konserve gıda tüketimidir (132,133). Süt çocuklarındaki en sık BPA kaynağı polikarbonat biberonlarken, daha büyük çocuklarda konserve gıda tüketimi erişkinlerdeki gibi en önemli kaynak olarak bulunmuştur (132). İnsanlarda BPA maruziyeti en sık epoksi reçineli konserve kutularındaki yiyeceklerin, polikarbonat şişelerdeki suların ve diş dolgularına temas eden tükürüğün oral yolla alınması sonucu oluşmaktadır (134). Ancak besin yoluyla insanları etkileyen BPA genellikle nispeten düşük miktarlardadır (1 µg/kg vücut ağırlığı/gün'den az) (135).

Spesifik geçiş limiti, bir kimyasalın gıda maddesine teması sonucu açığa çıkmasına izin verilen en yüksek miktardır. Avrupa Bilimsel Gıda Komitesi gıdalarda BPA'nın spesifik geçiş limitini (SML) 3 mg/kg (3 ppm) olarak belirlemiştir; bu da plastik teması sonucu 1 kg yiyeceğe maksimum 3 mg BPA'nın geçişine izin verildiği anlamına gelmektedir. SML, Japonya'da biraz daha düşüktür (2.5 ppm) (136). Ancak, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından henüz bir limit belirlenmemiştir. Tolere edilebilir günlük alım miktarı (Tolerable Daily Intake, TDI) bir maddenin herhangi bir risk olmadan her gün tüketilebilir olan vücut ağırlığı temel alınarak ifade edilen miktardır. Bir başka ifade ile insanlar için güvenli olduğu düşünülen dozdur. Avrupa Gıda Komisyonu Bilimsel Komitesi, 50 µg/kg/gün dozunda BPA alımının tolere edilebileceğini belirtmişken 2002 yılında bu miktarı 10 µg/kg/gün'e revize etmiştir (135). Amerika Çevre Koruma Örgütü BPA için TDI'yı 50 µg/kg/gün olarak kabul etmektedir (137). Ancak, BPA'nın 2 µg/kg/gün'den az dozlarda bile farelerde yan etkilere neden olması BPA'nın TDI değerinin güvenli olmadığını düşündürmektedir (134,137).

Plastiklerin zarar görmesi, sıcağa ve alkali koşullara maruz kalması ile BPA hidrolize olarak daha yüksek miktarlarda gıda içeriğine geçebilme özelliği kazanmaktadır. Örneğin polikarbonat bebek biberonlarının normal kullanımı ile <0.03–5 ppb BPA açığa çıkarken, otoklav edilmesi ile 2.8 ppb BPA açığa çıkmaktadır (138-140). Yapılan başka çalışmalarda ise konserve edilmiş gıdalarda BPA 70–420 ppb kadar yüksek miktarlarda tespit edilmiştir (141,142).

Bisfenol-A'ya ofis, okul ve evlerde hava ve zemin tozu ile inhalasyon yoluyla da maruziyet bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda en yüksek iç ortam BPA konsantrasyonu Çin'deki reçine fabrikalarında (>50.000 ng/m<sup>3</sup>) bulunmuşken, en düşük konsantrasyonlar (<100 ng/m<sup>3</sup>) ise ofis ve konutlarda bulunmuştur. Atmosferde tespit edilen BPA'nın sprey boyalar ile evsel ve elektrik atıklarının yakılması sonucu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte BPA'nın düşük uçuculuk ve düşük hava emisyon özelliği göstermesi, hızlı fotooksidasyon yarı ömrüne (<7 saat) sahip olması gibi nedenlerden dolayı atmosferdeki varlığının ihmal edilebilir özellikte olduğu öne sürülmüştür (143-145).

Bisfenol-A evlerde bulunan epoksi temelli zemin malzemeleri, yapıştırıcılar, boyalar, elektronik malzemelerden buharlaşma veya sızıntı yoluyla iç ortam hava kalitesini bozabilmektedir (144-146). Sigara filtrelerinin bir bileşeni olarak BPA içeren ürünler kullanıldığından aktif sigara dumanı, maruziyet için ek bir kaynaktır (119,147). Mesleki maruziyet olarak kompakt disk, polikarbonat şişe gibi ticari ürünlerin yapımında, kullanımında, transportunda veya paketlenmesinde çalışan işçilerin vücutlarında BPA'ya rastlanılmıştır (148). Ayrıca termal yazar kasa fişlerinin el ile teması sonucu oral ve dermal olarak BPA maruziyeti olduğu, maruziyet miktarının kişinin el dezenfektanı kullanımı ile arttığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (149). Bunlara ek olarak, yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen bebeklerin yoğun tıbbi işlemler nedeniyle genel nüfusa göre daha yüksek oranda BPA'ya maruz kaldığı bildirilmiştir (150). Sonuç olarak BPA maruziyeti birden çok yolla, yaygın ve sürekli. BPA maruziyeti büyük bir oranda yiyecek kaynaklı olmasına rağmen, hava, toz, dental malzemeler, tıbbi cihazlar ve malzemeler, termal kâğıt, kozmetik malzemeler ve doğadaki su kaynakları gibi yollarla da maruziyet yaşanmaktadır.

### 2.3.3. Bisfenol-A Metabolizması

Bisfenol-A ile ilgili yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu etik nedenlerden ötürü deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle BPA'nın metabolik yoluyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. İnsanlarda etkilenim çok büyük oranda oral yolla olur ve oral yolla alınan BPA gastrointestinal sistemden emiliminin ardından karaciğerde başlıca CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. Karaciğerden ilk geçişte glukuronik asit ve sülfat ile konjuge olarak sırasıyla ana metaboliti BPA glukuronit (BPAG) ve minör metaboliti BPA sülfata dönüşür (151). Yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir ve %83'ü 42 saatte idrarla atılır. Yapılan bir çalışmada BPA'nın %69,5'unun BPAG, %21'nin BPA sülfat ve %9,5'nin da hiç değişmeden idrarla atıldığı gösterilmiştir. Bisfenol A'nın monoglukuronit formunun ise insan yağ hücrelerinde birikebildiği ve anne sütüne geçebileceği bildirilmiştir (151-153). Asıl endokrin bozucu etkinin serbest BPA ile meydana geldiği, metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir (115). Bununla birlikte naproksen, salisilik asit ve karbamazepinin karaciğerde BPA glukuronidasyonunu engelleyebildiği, böylece kanda toksik etkilerden asıl sorumlu olan serbest BPA miktarını arttırabileceği gösterilmiştir (154). Ayrıca, BPA metabolitlerinin plasenta ve diğer bazı dokularda bulunan betaglukuronidaz enzimi ile dekonjuge olabileceği veya arilsulfataz c enzimi ile sulfatın inaktivasyonu sonucu konjuge olmayan serbest BPA'ya geri dönüştürülebileceği de gösterilmiştir (155).

Bisfenol A doymamış iki tane fenol halka içerir ve güçlü sentetik östrojen olarak bilinen Dietilstilbestrol (DES) ile benzer kimyasal yapı gösterir. 1936 yılında Dodds ve Lawson, BPA'nın overleri alınmış ratlarda östrojenik etkiler oluşturduğunu göstermiştir (156). Son yıllarda yapılan birçok in-vitro çalışmada da BPA'nın östrojen reseptörüne bağlandığı, östrojene cevap olan gen ekspresyonunu indükleyerek östrojenik aktivite gösterdiği bulunmuştur (118,157-159). Bununla birlikte BPA'nın kimyasal yapısı endojen östrojen hormonu (17  $\beta$  östradiol) ile hiçbir benzerlik göstermez (157). BPA'nın in-vitro ortamda östrojen reseptörlerine bağlanma afinitesi çok düşük (%0.006) olmasına rağmen, in-vivo ortamda bağlanma

afinitesi doğal östrojene göre daha fazladır ve organizmada östrojenik etkiler gözlenir (157,158).

Bisfenol-A'nın östrojenik aktivitesi dokunun ihtiva ettiği östrojen reseptör (ER) tipine bağlıdır. BPA'nın ER $\beta$ 'ya bağlanma afinitesi ER $\alpha$ 'ya göre 10 kat daha fazladır ve hücre kültüründe ER $\beta$  aracılığıyla agonistik etkiler oluşturur (160). BPA aynı hücre kültürü hattında ER $\alpha$  aracılığıyla ise hem agonist hem de antagonist olarak çift yönlü etkiler oluşturabilmektedir (161,162). BPA'nın ayrıca androjen reseptör antagonisti gibi etki ettiği ve tiroid hormon reseptörleriyle de etkileştiği gösterilmiştir (163).

### 2.3.4. Bisfenol-A'nın Organizmadaki Etkileri ve Toksisitesi

Bisfenol-A ile temas eden canlıların %50'sini öldüren doz (Lethal Dose, LD<sub>50</sub>) için yapılan çalışmalarda, balıklarda (*Pimephales promelas*) LD<sub>50</sub> 4,7 mg/L bulunmuşken doğrudan uygulanan Bisfenol A'nın, sıçan popülasyonu için LD<sub>50</sub>'si 3250 mg/kg, fareler için ise 5280 mg/kg bulunmuştur (115,119). Başka bir çalışmada ise, farelerde BPA'nın akut oral toksisitesi araştırılmış, LD50 değerinin erkek ve dişi fareler için sırasıyla 5200 ve 4100 mg/kg olduğu bildirilmiştir (164). BPA'nın insanlar için LD<sub>50</sub> değeri bilinmemektedir. Bununla birlikte yüksek doz maruziyet ancak mesleki olarak mümkün olabileceğinden, düşük doz, kronik maruziyet etkilerinin bilinmesi insan sağlığı açısından çok daha önemlidir.

Özellikle son yıllarda endokrin bozucular üzerine ilginin artması, BPA ile ilgili çok sayıda çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda BPA'nın genel olarak iki tip etkiye sahip olduğu gösterilmiştir: ksenoöstrojenik ve östrojenik olmayan etkiler. Yinelenen doz toksisite çalışmaları (yüksek doz aralıklarını kapsayan üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları dahil), yan etkilerinin 50 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda görüldüğünü ortaya koymaktadır (165,166). Ancak BPA'nın zayıf östrojenik olmasının üreme ve gelişim toksisitesi ile ilgili çeşitli parametrelere etkisinin çok daha düşük doz aralıklarında (2-20  $\mu$ g/kg/gün) gözlemlendiğini ortaya koyan ve deney gruplarında az sayıda hayvan kullanılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (167,168).

Ksenoöstrojenlerin göğüs kanseri ve prostat büyümesi riskini artırdığı bilinmektedir. İntrauterin dönemde maruziyet sonucu kronik etkileri ortaya çıkmaktadır. Östrojen dişi ve erkeklerde beyinde nöronların gelişimini düzenler ve büyümesini artırır. BPA çok düşük dozlarda bile östrojen etkinliğini inhibe ederek beyin gelişimine zarar vermektedir (169). Birçok hayvan çalışmasında BPA'nın östrojen benzeri etki yaparak, beyin gelişimi sırasında cinsel farklılaşmadan sorumlu bölgelerde değişikliğe neden olduğu da gösterilmiştir (131). Ayrıca, öğrenme azlığı ve hafıza bozukluğuna neden olabileceği bildirilmektedir (170). BPA somatostatin reseptöründe modifikasyon yaparak büyüme hormonu, TSH (Tiroid Stimüle Edici Hormon) azaltıcı etki gösterebilmektedir (171). Pubertal gelişim ve hipotalamus-hipofiz aksı üzerine etkisi de gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, prenatal ve postnatal BPA maruziyetinin çocukluk ve erişkinlikte çeşitli otoimmün hastalıklar ile (alerjik hastalıklar, obezite, astım vb.) ilişkili olduğunu bulmuştur (172-174).

### **Üreme Sistemi Üzerine Etkileri**

Bisfenol-A'nın toksik etkilerinin en çok araştırıldığı sistemdir. Yetişkinlerde idrar BPA düzeyleri ve serum üreme hormonları arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (175-177). Bu çalışmaların bulguları, BPA maruziyetinin erkeklerde artmış serum folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve testosteron konsantrasyonları ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Bunlara ek iki çalışmada ise Çin'de mesleksel BPA'ya maruz kalan erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluğu rapor edilmiştir ve yüksek BPA maruziyetinin cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (178,179).

Bisfenol-A ve diğer östrojenik bileşiklerin postnatal gelişim döneminde düşük dozlarda sperm ve oosit maturasyonunda anomalilere neden olduğunu, fertilitiyi bozduğunu ve immün disfonksiyonlara yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (115).

Yapılan bir çalışmada gelişimsel üreme sağlığının toksisite göstergesi olan anogenital mesafenin BPA verilen dişi farelerde kontrollere göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir (119). Gupta ve ark. (180) fetal dönemde 50 µg/kg Bisfenol-A'ya

maruziyetin erkek farelerde uzamış anogenital mesafeye ve artmış prostat büyüklüğüne neden olurken, epididimal ağırlığı azalttığını bulmuştur.

### **Nörogelişimsel Etkileri**

Bisfenol-A düşük dozlarda sıçanlarda hiperaktivite, artmış agresyon, annelik davranışlarında bozulma (uzun süre yuvadan ayrılma, yavrusu ile geçirdiği zamanda azalma), ağrı ve korku uyaranında değişiklik, cinsiyet ayrımında zorluk gibi davranış bozukluklarına neden olmaktadır (131). Bir çalışmada prenatal BPA maruziyetinin 2 yaşındaki çocuklarda davranış değişikliklerine etkisi incelenmiş on altıncı gebelik haftasındaki ortalama gestasyonel BPA konsantrasyonları ile özellikle kız çocuklarında agresyon ve hiperaktivite arasında pozitif ilişki bulunmuştur (181). Bu sonuçlar diğer çevresel toksinlerin nörogelişim üzerine olan etkilerine benzemektedir ve özellikle prenatal dönemde BPA ile etkilenimin davranışsal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir.

### **Tiroid Hormonu Üzerine Etkileri**

Bisfenol-A maruziyetinin tiroid hormon metabolizması üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, gebelik ve laktasyon döneminde BPA ile etkilenim sonucu doğan yavruların 15. gün total T4 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış gözlemlendiği, ancak 35. günde bu değerlerin normal düzeylere geldiği gözlemlenmiştir (182). Aynı zamanda BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve tiroid hormon reseptör kaynaklı gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (183). İnsanlarda BPA'nın tiroit hormonları üzerine etkisi konusunda yeterli sayıda çalışma yoktur. İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkek ile yapılan bir çalışmada, idrar BPA düzeyleri ile serum TSH düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (176). 1346 erişkin ve 329 adölesan üzerinde yapılan bir başka çalışmada da idrar BPA düzeyleri ile serum TSH ve toplam T4 düzeyleri arasında yine ters bir ilişki saptanmıştır (184).

### **Obezite-Metabolik Sendrom Etkileri**

Obezite, artan adiposit boyutu ve sayısı sonucu oluşur. Pek çok insan ve hayvan çalışmasında BPA ile insülin direnci ve obezite arasında pozitif ilişki kurulmuştur (185-189). Bu ilişki LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) dozundan oldukça düşük dozlarda bile gözlenmiştir. Erişkin farelerde 10 µg/kg dozunda Bisfenol-A maruziyetinin pankreatik β hücrelerini stimüle ederek insülin sekresyonunu arttırdığı ve bu farelerin adacık hücre analizlerinde glukoz konsantrasyonlarının anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (189). Yapılan hayvan deneylerinde prenatal ve neonatal dönemde düşük doz BPA'ya maruz kalan farelerin vücut ağırlıklarında artış saptanmıştır (119). ABD'de yapılan bir çalışmada ise çocuklarda yüksek üriner BPA düzeyleri ile obezite prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (173). İn vitro çalışmalarda düşük doz BPA'nın pankreatik alfa hücrelerinde kalsiyum sinyalizasyonunu ve beta hücre fonksiyonlarını bozarak insülin rezistansına yol açtığı gösterilmiştir (190). Bu etki ncmER reseptörü ile hızlı şekilde, östrojen reseptörü ile yavaş şekilde olmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok in vitro çalışmada BPA'nın östrojen reseptörüne bağlanarak östrojenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (115,119).

Oral veya intravenöz düşük doz BPA verilen erişkin farelerde, hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir (191). Bu etkinin, BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. İnsülin reseptörlerine bağlanan BPA'nın pankreasın insülin salınımını artırdığı, aynı zamanda yağ dokusu hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine neden olabileceği bildirilmiştir. Bisfenol-A serum düzeyi ile periferik insülin direnci arasındaki ilişki kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (191). Düşük dozlarda BPA'ya maruz kalan anne farelerden doğan dişi farelerin vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (190). Hücre kültürü ile yapılan çalışmalarda BPA'nın adipositlere dönüşebilen fare fibroblast hücreleri olan 3T3-L1 hücrelerindeki dönüşüm hızını arttırarak, 3T3-F442A adipositlerinde insülin bağımlı glukoz alımını stimüle ederek ve GLUT4 ekspresyonunu arttırarak

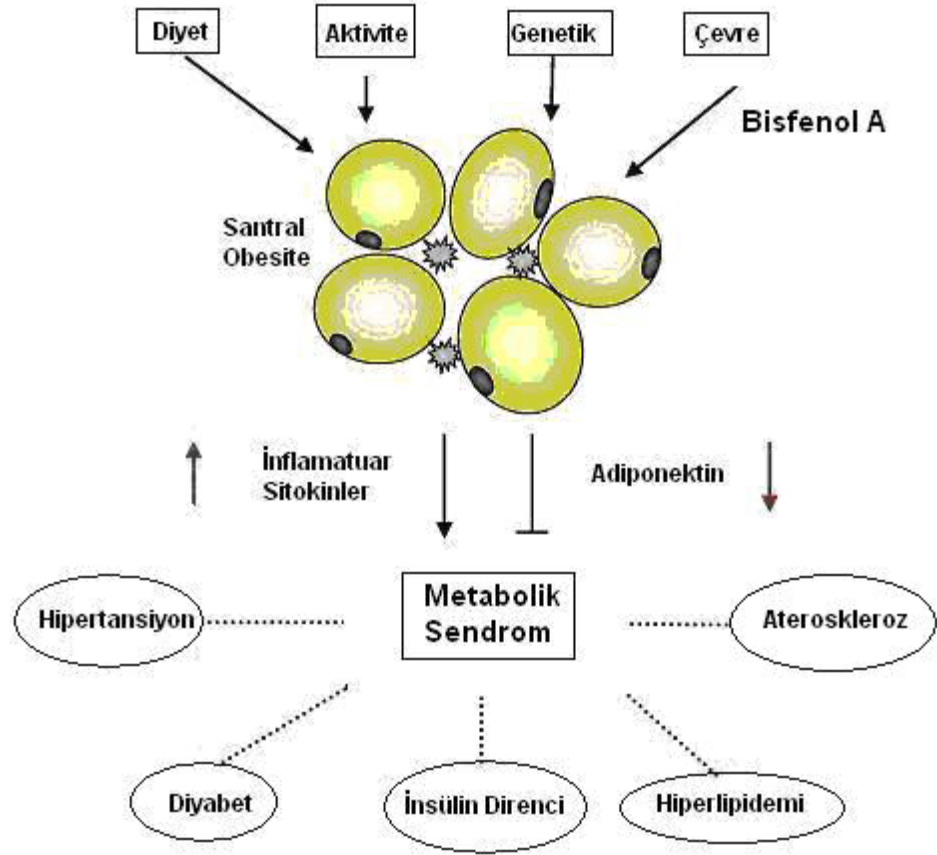
(192) ve adiposit formasyonunu hızlandırarak (193,194) obeziteye neden olduğu kanıtlanmıştır.

İzole edilen insan meme, cilt altı ve viseral yağ dokusu örneklerindeki olgun adipositlerde düşük dozlarda BPA etkilenimi ile adiponektin sentezinin inhibisyonu, insan adipoz dokusundan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi inflamatuvar adipokinlerin salınımı sonucu obezite ve metabolik sendrom oluşumu rapor edilmiştir (195,196). Adiponektin, adipoz dokudan salınan insülin duyarlılığını arttıran, antienflamatuvar, antiproliferatif, antianjiogenetik özellikleri olan bir peptiddir. BPA'nın insan adipoz dokusundan adiponektin salınımını azaltarak metabolik sendroma neden olduğu düşünülmektedir (195).

2003/ 2004 ve 2005/ 2006 yıllarında Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES)'na katılan 2948 ABD'li yetişkinin idrar örneklerinde BPA konsantrasyonları ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişki incelenmiştir; idrar BPA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık ve diyabet arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur; idrar BPA ve serum karaciğer enzim düzeyleri arasında da pozitif korelasyon gözlenmiştir (110,197).

Bisfenol-A ile metabolik sendrom ve obezite arasında bir ilişkinin olabileceği ileri sürülmektedir (196). Obezite ilişkili metabolik sendromu etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlardan BPA, adiponektini baskılar, adiposit ve infiltrate makrofajlara etki ederek inflamatuvar sitokinleri uyarır. Adiponektin insülin hassasiyetini artırırken, IL-6 ve TNF $\alpha$  gibi sitokinler insülin direncini artırır. Böylece BPA metabolik sendrom ve diyabet gibi diğer metabolik bozuklukların gelişimine katkıda bulunur (Şekil 2.2).





Şekil 2.2. Bisfenol-A ve metabolik sendrom arasındaki ilişki

### Diyabet ve Bisfenol-A

Genel olarak polikarbonat plastikler, epoksi reçineler ve fenolik reçineler gibi polimerlerin üretiminde kullanılan Bisfenol-A'nın insan ve hayvan sağlığını ciddi bir şekilde bozduğu son yıllarda ortaya çıkmıştır (198). BPA'nın çeşitli dokularda enzim aktivitesini ve metabolizmayı etkilediği, ayrıca hedef dokularda hormon reseptörlerinin sayısında ve hormon reseptör geni aktivitesinde değişikliklere yol açarak da endokrin sistemi bozduğu düşünülmektedir (199).

Bisfenol-A'nın östrojenik etkileri olduğu uzun süredir bilinmektedir (114). Ancak bu etki klasik östrojen reseptörleri ve mekanizmalarının yanı sıra daha farklı yollarla da gerçekleşebilir. Pankreas adacık hücreleri ve adipositler östrojenin hedef dokuları olmamalarına karşın fonksiyonel östrojen reseptörü içerirler

(200,201). BPA'nın insülini artırıcı etkisi, östrojenin etkisine benzemekte ve ER $\alpha$  üzerinden gerçekleşmektedir (202). Düşük dozlarda BPA ve östrojen farelerde insülin salınımını artırır ve plazma glukozunu düşürür; bu etki ER antagonisti ile bloke olmamıştır. BPA'nın kronik uygulamasında kronik hiperinsülinemi ve ardından insülin direnci geliştiği gözlenmiştir (203).

Bisfenol-A maruziyetinin insanlarda diyabetle (özellikle tip II DM) ilişkisini araştıran son yıllarda yayınlanmış 5 çalışma incelendiğinde bunların 4'ünün aynı veri tabanını kullandığı görülmüştür. Bu kaynak ABD'de iki yılda bir yapılan biyomonitarizasyon çalışması; "National Health and Nutrition Examination Survey"dir. 2003/2004 verilerini kullanan Lang ve ark (110). çalışmalarında BPA düzeyleri ile diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. İki yıl sonra Melzer ve ark.(197) 2005/2006 yıllarında, 2003/2004 yıllarına göre düşük ortalama idrar Bisfenol-A düzeyi bulmuşken, kardiyovasküler hastalıklar ile yüksek idrar BPA düzeyleri arasında korelasyon tespit etmiş, diyabet ile bir korelasyon bulamamışlardı. Veri tabanına 2003/2004 verileri de eklendiğinde ise yüksek BPA ile diyabet arasında ilişki olduğu bulunmuştu.

Daha sonra aynı veri tabanını kullanan iki çalışmada BPA düzeyleri ile DM arasında 2003-2008 yılları arasında pozitif anlamlı ilişki tespit edilmişse de sonuç yıllara bölündüğünde anlamlı ilişki sadece 2003/2004 döneminde gösterilebilmiştir. İdrar BPA düzeyi ortalaması en yüksek 2003/2004 döneminde bulunmuş iken 2005/2006 döneminde düşmüş, 2007/2008 döneminde ise tekrar artmıştır (204,205).

Beşinci çalışmada bir grup Çinli erişkinin idrar BPA düzeyleri değerlendirilmiş, ortalama idrar BPA düzeyleri ABD kaynaklı değerlerden düşük bulunmuştur. Sonuçlar gruplandırıldığında 2. ve 4. çeyrek dilime giren düzeylerde DM ile ilişki gösterilmişken, 3 çeyrek dilimde böyle bir ilişki bulunamamıştır. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde de bir anlamlılık yoktur. Bununla birlikte BPA bir endokrin bozucu olduğunda lineer bir ilişki olmamasının beklenebilecek bir durum olduğu çalışmada vurgulanmıştır (206).

Son yıllarda hızla artan T1DM insidansı nedeniyle, genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel etkenlerin de T1DM patogenezinde rol oynayabileceği öne

sürülmektedir. Yapılan hayvan çalışmaları BPA'nın diabetojenik etkisinin olabileceğini işaret etmektedir. Bodin ve arkadaşlarının (12,13) yaptıkları fare deneylerinde uzun süre ve yüksek dozda BPA'ya maruz kalan farelerde insülitis gelişiminin arttığı, bunun da T1DM için risk oluşturabileceği vurgulanmıştır. Aynı araştırmacılar BPA'nın transmaternal etkisini de ilk kez göstermişler, daha sonra bu konudaki çalışmalara ışık olmuşlardır. Transmaternal geçiş sonucu BPA verilen farelerin kız yavrularında ve onların da yavrularında daha sık insülitis ve T1DM görülmüştür (13,14). Bilim insanları BPA'nın genetik olarak yatkın kişilerde tüm immün sistem hücrelerini etkilediği ve otoimmüniteyi tetiklediğini düşünmektedirler (15-17). Bu durumun T1DM gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünülmekle birlikte, konu ile ilgili yeterli sayıda insan çalışması henüz yoktur.

Kanada'da 1935 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada ise idrar BPA düzeyleri ile HbA1c ve diğer diyabet indikatörleri arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (10). Tayvan Ulusal Sağlık İnceleme Araştırması'nda serum BPA düzeyleri ile DM arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (11). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Bisfenol-A'nın pankreas hücreleri üzerindeki iyon kanalları üzerinde östrojenik etkilerinin olduğu bulunmuş, bu etkinin de T1DM için zemin yaratabileceği düşünülmüştür (207).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlar erişkin dönemde BPA maruziyetinin normal glukoz homeostazını bozacağı ve özellikle tip II DM gelişimine katkıda bulunacağı yönündedir. Benzer etki T1DM gelişimi için de geçerli olabilir. Bisfenol A'nın T1DM hayvan modelinde otoimmüniteyi tetikleyerek insülitise neden olduğu ve diyabet gelişimini hızlandırdığı bulunmuştur (12). Bu sonuç insanlar için genellenememekle birlikte BPA'nın T1DM'ye neden olabileceği fikrini desteklemekte ve en azında bu konuda daha ileri araştırmalar ve insan çalışmaları yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak literatür incelendiğinde bu konuda özellikle de çocuklarda yapılmış çalışma yoktur.

Sonuç olarak insan çalışmalarının bazılarında BPA ile DM arasında anlamlı ilişki gösterilmişken bazılarında bu ilişki gösterilememiştir. Tüm bu çalışmaların ortak zayıf noktası kesitsel türe yapılmış çalışmalar olmaları yani tek bir zaman dilimindeki düzeyin çalışılmış olması, çoklu düzey ölçümleri yapılmamış

olmasıdır. Ayrıca çalışmaların prospektif olamaması sonucu hastalığın gelişimi gözlenememektedir. Tüm bu çalışmalar sonucunda BPA'nın tip II DM etiopatogenezinde rol oynayabileceği daha çok düşünülse de artmış otoimmünite sonucu insülitis gelişmesi, insülin direnci sonucunda beta hücresi tükenmesi gelişmesi ve bunun da T1DM'a neden olması son yıllarda üzerinde durulan diğer teorilerdir (208).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Vaka-kontrol tipindeki çalışmada tip I DM tanısı olan ve olmayan çocukların idrar Bisfenol-A düzeylerinin karşılaştırılması ile çevresel Bisfenol-A etkilenimleri ve buna etki eden faktörlerin araştırılması planlandı. Bu amaçla olgu grubuna Mayıs-Kasım 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Ünitesinde tip I DM tanısı ile takip edilmekte olan, 5–18 yaş arasında 50 çocuk dâhil edildi. Kontrol grubuna ise aynı yaş grubunda ve cinsiyette, altta yatan endokrinolojik veya kronik hastalığı ile obezitesi olmayan ve akut şikâyetler ile Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 50 çocuk alındı. Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: GO 15/147–08).

- **Grup I** (Olgu grubu): Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde tip I DM tanısıyla izlenen 5-18 yaş grubunda 50 hasta

- **Grup II** (Kontrol grubu): Olgu grubu ile aynı yaş ve cinsiyette, altta yatan endokrinolojik veya kronik hastalığı, obezitesi olmayan sağlıklı 50 çocuk.

Çalışma hakkında sözel bilgi verilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden her iki gruptaki çocuk ve ailelerine bilgilendirilmiş onam formu verilerek yazılı onamları alındı. Daha sonra çalışmaya katılan tüm çocuk ve ebeveynlerine sosyodemografik özellikler ve çevresel BPA maruziyet kaynaklarını belirlemek amacıyla hazırlanmış olan anket uygulandı (EK 2). Anketin ilk bölümünde katılımcı çocukların yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, doğum şekli ve bazı sosyo-demografik özellikleri soruldu. Daha sonra prenatal, natal ve postnatal özellikler ile BPA'ya çevresel maruziyet yolları anket ile sorgulandı. Çevresel temas; çocuğun prenatal döneminden başlayarak belirlenmeye çalışıldı. Çocuğun ebeveynlerinin çalıştıkları işler ve süreleri, yaşadığı evin özellikleri (PVC yer kaplama, PVC cam kaplama vb.) ve diyet alışkanlıkları detaylı bir şekilde sorgulandı.

Çalışmaya katılan her çocuğun fizik muayenesi ile kilo ve boy ölçümleri yapıldı. Tüm çocukların VKİ (Vücut Kitle İndeksi): ağırlık (kg) / boy (m)<sup>2</sup> formülüne göre hesaplandı. Olgu ve kontrol grubunda VKİ karşılaştırılmasının yapılabilmesi

için VKİ-Z skorları Dünya Sağlık Örgütü'nün "Anthro" programı kullanılarak bulundu (209). Çalışmaya katılan çocuklardan BPA analizi için 15 ml spot idrar örnekleri alındı ve örnekler içeriğinde düşük dansiteli polietilen olan BPA-free Grenier bio-one steril tüplerde -35°C'de saklandı. Alınan idrarlar takiben Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmosötik Toksikoloji Anabilim Dalı'na soğuk zincirde ile götürüldü ve analize dek -80°C'de saklandı. Sonuçların güvenilirliğinin artırılması amacıyla her iki grubun idrar BPA sonuçlarının eş zamanlı idrar kreatinin değerleri ile standardize etmek amacıyla katılımcılardan idrar kreatinin düzeyi de bakıldı. Olgulardan rutin endokrinolojik takipleri sırasında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, insülin, HbA1c, lipid profili ve CRP ölçümleri için kan alınmaktadır. Olgularda diyabet tanısı; açlık kan şekeri düzeyi  $\geq 126$  mg/dL ise veya oral glukoz tolerans testi sonrasında 2. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dL ise veya DM semptomları (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan kilo kaybı gibi) ile tokluk kan şekeri düzeyinin  $\geq 200$  mg/dL olmasıyla konulmuştur (18).

### **3.1. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizlerden Arındırılması:**

Tüm deneyler boyunca plastik materyalle kontaminasyonu önlemek için sadece cam malzeme kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm cam tüpler çalışma öncesinde 4 saat 400°C'ye ısıtılarak deplastize edildi. Diğer cam malzemelerin plastik madde kalıntılarında arındırılması için bu malzemeler n-hekzan:tetrahidrofuran (1:1, v/v) ile 4 saat boyu yıkandı ve daha sonra inkübatörde kurutuldu.

### **3.2. İdrar Bisfenol-A Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Tayini: Ekstraksiyon**

1. Total BPA analizi (konjuge artı serbest) için 500 ml plazma örneğine 50 ml 100 mg/ml BPA eklendi.

2. Sonrasında karışım üzerine 2.0 M amonyum asetat tamponu (pH 5.0) ve 10 ml glukuronidaz/aril sülfataz (Helix pomatia) eklenerek karıştırıldı ve karışım 3 saat boyunca 37°C'lik su banyosunda inkübe edildi.

3. Takiben karışım 50 ml n-hekzan:dietileter (70:30) ile ekstre edildi ve 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

4. Süpernatanın 3 ml'si başka bir cam tüpe alınarak altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20°C saklandı.

### 3.3. Kromatografik Sistem

1. İdrar örneklerinde BPA tayini, BPA'nın plazmadan amonyum asetat tamponu ve nheksan:dietileter ile ekstraksiyonunu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı yöntem ile yapıldı (210).

2. Analiz, HPLC (Hewlett Packard Agilent 1200 Series, Viyana, Avusturya) kullanarak yapıldı. HPLC sisteminde floresans dedektör (eksitasyon  $\lambda=230$  nm, eksitasyon  $\lambda=315$  nm), Spherisorb C18 ODS2 kolon (partikül büyüklüğü 5  $\mu$ m, 25 cm; 4.6 mm i.d.) (Waters, Milford, MA) kullanıldı. Enjeksiyon hacmi 100  $\mu$ l idi. Kolon ısı 25°C idi.

### 3.4. Yöntemin Uygulanışı

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20 C'de saklanan örnekler 300 ml %60'lık asetonitrilde çözüldü.

2. Her bir standart ve örnek 100 ml olarak HPLC'ye enjekte edildi.

3. Mobil faz asetonitril ve %2.5 (v/v, suda) tetrahidrofurandan oluşmaktadır ve akış hızı 0.4 ml/dak'dır. Gradyan elüsyon 60:40 to 5:95 olarak uygulandı.

### 3.5. İdrar Kreatinin Tayini

Sonuçların normalize edilmesi için her iki grubun idrar BPA sonuçları HPLC ile ölçülürken, eş zamanlı olarak idrar kreatinin düzeyi de ölçüldü. İdrar kreatinin ölçümleri Werner ve ark. (211) tarafından geliştirilen yöntemde modifikasyon yapılarak HPLC ile tayin edildi. %2,5 metanol içeren 15 mM potasyum dihidrojen fosfat tamponu (pH:7) mobil faz olarak kullanıldı. Analizler C18 kolonda, UV dedektör ile 235 nm dalga boyunda yapıldı. İdrar dilüsyonundaki farklılıklardan dolayı idrar BPA değerlerinin güvenilirliğini göstermek için sonuçlar kreatininle

düzeltilmiştir. Kreatinin düzeltilmiş BPA, BPA'nın idrar kreatinine bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

### 3.6. İstatiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin girişi ve değerlendirilmesi için SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistiksel paket programı kullanıldı. Sonuçlar sürekli ölçümlü değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için gözlem sayısı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Olguların dağılım özellikleri Shapiro-Wilk Normallik testi ile incelendi. Varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığını tespit edebilmek için Levene testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan iki grubun karşılaştırılmasında Student T testi, parametrik varsayımların sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların verileri arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon analizi kullanılarak belirlendi. Nominal değişkenlere ilişkin grupların karşılaştırılmasında ise bağımsız gruplar için Ki Kare testi kullanılırken, faktörlerin çoklu analizinde ise lojistik regresyon analizi, iki yönlü varyans analizi ve çoklu lineer regresyon analizi (STEPWISE) kullanıldı.. Veriler Ort  $\pm$  SS ve ortanca ile gösterildi. Sonuçların yorumlanmasında  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 01 Nisan-30 Kasım 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde tip I DM tanısı ile takip edilmekte olan, 5–18 yaş arasında 50 olgu dâhil edildi. Kontrol grubu olarak ise, yaş grubu ve cinsiyetleri uygun, öykü ve yapılan fizik muayene veya laboratuvar tetkikleriyle kronik bir yakınması, altta yatan endokrinolojik ve/veya kronik hastalığı ile obezitesi olmayan ve akut şikâyetler ile Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 50 çocuk alındı.

Olgu grubunun yaş ortalaması  $155,2 \pm 44,2$  ay olup, ortalama yaş erkek çocuklarda  $152,5 \pm 44,2$  ay, kız çocuklarda  $158,3 \pm 52,4$  ay bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $145,5 \pm 46,8$  ay olup, erkek çocuklarda  $145,8 \pm 52,4$  ay, kız çocuklarda  $144,3 \pm 40,5$  aydı. Olgu ve kontrol grupları ile cinsiyetler arasında ortalama yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Olgu ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları.

	Olgu grubu		Kontrol grubu		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	
<i>Erkek</i>	27	152,5±44,2	27	145,8±52,4	0,617
<b>Yaş (ay)</b> <i>Kız</i>	23	158,3±52,4	23	144,3±40,5	0,243
<i>Toplam</i>	50	155,2±44,2	50	145,5±46,8	0,274
<b><i>p</i></b>		0,647		0,907	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Olgu grubundaki 50 T1DM'li olgunun 27'si erkek, 23'ü kız çocuğuydu. Kontrol grubundaki çocukların da 27'si erkek 23'ü kızdı. Gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel bir fark yoktu ( $p=1,00$ ).

Grupların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında, olgu grubunun boy z skoru aritmetik ortalaması  $0,18 \pm 0,81$ , kontrol grubunun ortalaması ise  $-0,29 \pm 0,85$  bulundu. Olgu grubunun boyu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu ( $p=0,005$ ) (Tablo 4.2.).

Olgu grubunun VKİ z skoru ortalaması  $-0,10 \pm 1,08$  iken, kontrol grubunun ortalaması  $0,11 \pm 1,01$  idi. Olgu grubu VKİ z skoru ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,314$ ) (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre boy ve VKİ z skorları dağılımı.

	Olgu grubu		Kontrol Grubu		<i>p</i>	
	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>		
<b>Boy z skoru</b>	<i>Erkek</i>	27	$0,26 \pm 0,94$	27	$-0,23 \pm 0,76$	<b>0,038</b>
	<i>Kız</i>	23	$0,09 \pm 0,64$	23	$-0,36 \pm 0,96$	0,064
	<i>p</i>		0,464		0,592	
	<i>Toplam</i>	50	$0,18 \pm 0,81$	50	$-0,29 \pm 0,85$	<b>0,005</b>
<b>VKİ z skoru</b>	<i>Erkek</i>	27	$-0,03 \pm 0,86$	27	$0,20 \pm 1,03$	0,373
	<i>Kız</i>	23	$-0,18 \pm 1,31$	23	$0,01 \pm 1,01$	0,586
	<i>p</i>		0,614		0,480	
	<i>Toplam</i>	50	$-0,10 \pm 1,08$	50	$0,11 \pm 1,01$	0,314

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

**Tablo 4.3.** Olgu ve kontrol gruplarının bazı genel özellikleri.

		Olgu grubu, <i>n</i> (%)	Kontrol grubu, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
<b>Doğum şekli</b>	<i>NSVY</i>	14 (28)	20 (40)	0,291
	<i>C/S</i>	36 (72)	30 (60)	
<b>Anne eğitim düzeyi</b>	$\leq 8 \text{ yıl}$	16 (32)	12 (24)	0,504
	$> 8 \text{ yıl}$	34 (68)	38 (76)	
<b>Baba eğitim düzeyi</b>	$\leq 8 \text{ yıl}$	8 (16)	10 (20)	0,795
	$> 8 \text{ yıl}$	42 (84)	40 (80)	
<b>Anne çalışma durumu</b>	<i>Evet</i>	23 (46)	28 (56)	0,424
<b>Doğum haftası</b>		$38,12 \pm 1,18$	$38,36 \pm 1,04$	0,286
<b>Doğum ağırlığı (gr)</b>		$3333,8 \pm 278,3$	$3242,0 \pm 308,2$	0,121

NSVY: Normal spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen yol

Çalışmaya alınan çocukların bazı genel özellikleri gruplara göre tablo 4.3.'de gösterildi. Olgu ve kontrol grupları arasında doğum şekli, doğum haftası, doğum

ağırlığı ile anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi ve anne çalışma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmada olgu ve kontrol gruplarında idrar BPA düzeyleri idrar kreatininini ile standardize edilerek hesaplandı ve karşılaştırmalarda bu şekilde kullanıldı (idrara BPA/kreatinin;  $\mu\text{g/g}$  kreatinin). Tüm çocuklarda hem idrar BPA hem idrar BPA/kreatinin sonuçları birbiriyle korelasyon göstermekteydi (Tablo 4.4.).

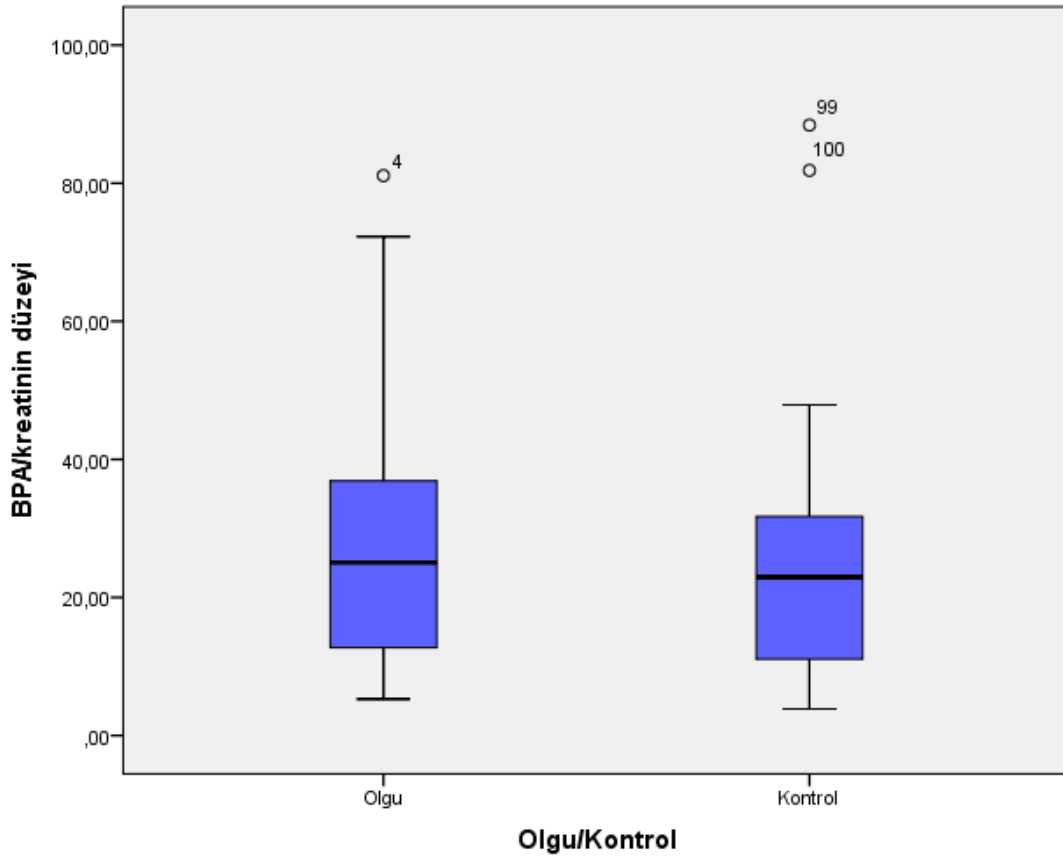
**Tablo 4.4.** Olgu ve kontrol gruplarında idrar BPA ve BPA/kreatinin sonuçlarının birbiriyle korelasyonu.

	İdrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$ )		
		<i>Pearson ilişki katsayısı</i>	<i>p</i>
İdrar BPA (ng/ml)	<i>Olgu grubu</i>	0.470*	0.001
	<i>Kontrol grubu</i>	0.535*	<0.001

Ortalama idrar BPA (ng/ml) düzeyi olgu grubunda kontrol grubuna göre yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $24,13 \pm 19,68$  ng/ml,  $22,82 \pm 22,08$  ng/ml,  $p=0,756$ ). Benzer şekilde olgu grubunun ortalama idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $27,71 \pm 17,53$   $\mu\text{g/g}$  kreatinin,  $25,37 \pm 17,89$   $\mu\text{g/g}$  kreatinin,  $p=0,510$ ) (Tablo 4.5; Şekil 4.1).

**Tablo 4.5.** Olgu ve kontrol gruplarının idrar BPA (ng/ml) ve idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri.

	<b>Olgu grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
<i>BPA (ng/ml)</i>	$24,13 \pm 19,68$	$22,82 \pm 22,08$	0,756
<i>BPA/kreatinin (<math>\mu\text{g/g}</math> kreatinin)</i>	$27,71 \pm 17,53$	$25,37 \pm 17,89$	0,510
<i>İdrar kreatinin (mg/dL)</i>	$99,01 \pm 68,09$	$94,73 \pm 71,70$	0,760



**Şekil 4.1.** Olgu ve kontrol gruplarında idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri; ortanca (kutulardaki horizontal çizgi), kutuların alt ve üst sınırları %25 ve %75 değerler, horizontal çizgilerin uçları %10 ve %90 değerler, işaretli alanlar uç değerler.

Her iki grupta idrar BPA/kreatinin düzeyleri ile bazı özellikler arasındaki korelasyonlara bakıldığında sadece olgu grubunda, boy z skoru ve doğum kilosu ile anlamlı ters ilişki bulundu (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Olgu ve kontrol gruplarında bazı özellikler ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki korelasyon.

	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	<i>Pearson ilişki katsayısı</i>	<i>p</i>	<i>Pearson ilişki katsayısı</i>	<i>p</i>
<b>Yaş (ay)</b>	-0,162	0,261	0,028	0,847
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	0,057	0,693	-	-
<b>HbA1c (tanı, %)</b>	0,132	0,361	-	-
<b>HbA1c (tetkik, %)</b>	0,213	0,180	-	-

**Tablo 4.6 (Devam).** Olgu ve kontrol gruplarında bazı özellikler ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki korelasyon.

	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	<i>Pearson ilişki katsayısı</i>	<i>p</i>	<i>Pearson ilişki katsayısı</i>	<i>p</i>
<b>Boy z skoru</b>	-0,286	<b>0,044</b>	0,001	0,993
<b>VKİ z skoru</b>	-0,106	0,466	0,140	0,331
<b>Anne eğitim düzeyi</b>	0,164	0,256	0,250	0,079
<b>Baba eğitim düzeyi</b>	0,125	0,388	0,111	0,441
<b>Doğum kilosu (gr)</b>	-0,331	<b>0,019</b>	0,081	0,575
<b>Doğum haftası</b>	-0,219	0,127	0,226	0,115
<b>Yenidoğan yoğun bakım öyküsü</b>	0,053	0,716	-0,069	0,632

VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmada bulunan idrar BPA/kreatinin değerleri ile bu değerleri etkileyebileceği düşünülen sosyodemografik özellikler incelendiğinde, gruplar arasında ve grup içinde çocukların yaşları, cinsiyet, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, anne çalışma durumu ile istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7.). Olgu ve kontrol grupları arasında ve gruplar içerisinde cinsiyet ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı. Olgu grubunda erkeklerde idrar BPA/kreatinin düzeyi yüksekken (sırasıyla  $28,24\pm 14,72$ ,  $27,29\pm 20,67$ ,  $p=0,821$ ), kontrol grubunda kadınlarda yüksekti (sırasıyla  $23,07\pm 16,93$ ,  $28,06\pm 18,98$ ,  $p=0,331$ ). Her iki grupta da anne eğitimi 8 yıldan fazla olanlarda idrar BPA/kreatinin düzeyleri, 8 yıl ve altında eğitim görenlere göre daha yüksekti (sırasıyla, olgu grubu;  $29,02\pm 15,98$ ,  $24,94\pm 20,72$ ,  $p=0,449$ , kontrol grubu;  $26,91\pm 16,83$ ,  $20,49\pm 20,95$ ,  $p=0,283$ ). Annesi bir işte çalışan çocukların idrar BPA/kreatinin düzeyleri her iki grupta da çalışmayanlara göre yüksekti (sırasıyla, olgu grubunda;  $30,72\pm 19,70$ ,  $25,15\pm 15,35$ ,  $p=0,267$ , kontrol grubunda;  $28,90\pm 20,74$ ,  $20,88\pm 12,50$ ,  $p=0,117$ ) (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Olgu ve kontrol gruplarında bazı sosyodemografik özellikler ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri

	<b>Olgu grubu</b>		<b>Kontrol grubu</b>		<b>p</b>
	<b>N</b>	<b>Ort<math>\pm</math>SS</b>	<b>N</b>	<b>Ort<math>\pm</math>SS</b>	
<b><i>Yaş</i></b>					
$\leq 11$ yaş	14	28,82 $\pm$ 14,33	21	25,18 $\pm$ 19,75	0,558
$> 11$ yaş	36	27,29 $\pm$ 18,79	29	25,50 $\pm$ 16,78	0,692
<b>p</b>		0,785		0,950	
<b><i>Cinsiyet</i></b>					
Erkek	27	28,24 $\pm$ 14,72	27	23,07 $\pm$ 16,93	0,237
Kız	23	27,10 $\pm$ 20,67	23	28,06 $\pm$ 18,98	0,870
<b>p</b>		0,821		0,331	
<b><i>Anne eğitim düzeyi</i></b>					
$\leq 8$ yıl	16	24,94 $\pm$ 20,72	12	20,49 $\pm$ 20,95	0,581
$> 8$ yıl	34	29,02 $\pm$ 15,98	38	26,91 $\pm$ 16,83	0,589
<b>p</b>		0,449		0,283	
<b><i>Baba eğitim düzeyi</i></b>					
$\leq 8$ yıl	8	30,04 $\pm$ 25,54	10	20,05 $\pm$ 23,41	0,400
$> 8$ yıl	42	27,27 $\pm$ 15,95	40	26,70 $\pm$ 16,33	0,873
<b>p</b>		0,687		0,298	
<b><i>Anne çalışma durumu</i></b>					
Evet	23	30,72 $\pm$ 19,70	28	28,90 $\pm$ 20,74	0,750
Hayır	27	25,15 $\pm$ 15,35	22	20,88 $\pm$ 12,50	0,299
<b>p</b>		0,267		0,117	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

İdrar BPA/kreatinin düzeylerini etkileyen faktörler (yaş, cinsiyet, boy z skoru, VKİ z skoru, anne eğitimi ( $<8$  yıl /  $\geq 8$  yıl), baba eğitimi ( $<8$  yıl /  $\geq 8$  yıl), annenin çalışma durumu (çalışan / ev hanımı), gebelikte sigara içimi, sadece anne sütü kullanımı ( $\geq 4$  ay /  $<4$  ay), doğum şekli (sezaryen / NSVY), doğum ağırlığı) kontrol altına alınarak olgu grubu ile kontrol grubu ortalama idrar BPA/kreatinin düzeyleri lojistik regresyon analizi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (OR=1,02 (%95 GA: 0,99-1,05), p=0,142).

Olgu ve kontrol grubu çocukların muhtemel çevresel BPA etkilenim yolları yaşamın ilk dönemini de kapsayacak şekilde anket yöntemi ile sorgulandı. İlk olarak prenatal dönem; çocukların annelerinin gebeliklerinde BPA ile muhtemel etkilenim yolları dâhil olmak üzere bebeklik dönemi sorgulandıktan sonra, çocukların anket sırasındaki muhtemel BPA etkilenim yolları da sorgulandı. Bu etkilenim yolları ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Her iki grubun prenatal muhtemel BPA etkilenim yolları sıklığı Tablo 4.8.'de gösterildi.

**Tablo 4.8.** Olgu ve kontrol grubundaki çocukların annelerinin gebeliklerinde muhtemel BPA etkilenim yolları sıklığı.

<b>Prenatal etkilenim yolları (Annenin maruziyeti)</b>	<b>Olgu grubu, n (%)</b>	<b>Kontrol grubu, n (%)</b>	<b>p</b>
Gebelikte ilaç kullanma	7 (14)	8 (16)	1,000
Anomalili doğum/düşük öyküsü	7 (14)	10 (20)	0,594
Diş dolgusu yaptırma	12 (24)	8 (16)	0,453
Konserve gıda tüketimi	24 (48)	18 (36)	0,311
Gazlı kutu içecek tüketimi	24 (48)	26 (52)	0,841
UHT süt tüketimi	35 (70)	31 (62)	0,527
Plastik kutuda süt veya süt ürünü tüketimi	41 (82)	39 (78)	0,803
Plastik şişede içecek tüketimi	13 (26)	8 (16)	0,326
Pet şişede su tüketimi	41 (82)	41 (82)	1,000
Plastik bardakta sıcak içecek tüketimi	20 (40)	17 (34)	0,679
Ambalajlı, hazır gıda tüketimi	11 (22)	9 (18)	0,803
Plastik su ısıtıcısı kullanımı	30 (60)	28 (56)	0,839

Olgu ve kontrol gruplarında annelerin gebeliklerinde (prenatal maruziyet) BPA'ya muhtemel maruz kalma sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.8.). Her iki grubun postnatal ve şimdiki maruziyet yolları Tablo 4.9.'da verildi.

**Tablo 4.9.** Olgu ve kontrol grubundaki çocukların postnatal ve şimdiki muhtemel BPA etkilenim yolları sıklığı.

BPA etkilenim yolları	Olgu grubu,	Kontrol grubu,	p
	n (%)	n (%)	
Yenidoğan yoğun bakım öyküsü	2 (4)	6 (12)	0,142
Formül mama kullanımı	30 (60)	32 (64)	0,837
Biberon (plastik) kullanımı	39 (78)	38 (76)	1,000
Emzik kullanımı	23 (46)	28 (56)	0,424
Konserve gıda tüketimi	18 (36)	11 (22)	0,186
Gazlı kutu içecek tüketimi	34 (68)	29 (58)	0,407
UHT süt tüketimi	46 (92)	31 (62)	<b>0,001</b>
Plastik kutuda süt veya süt ürünü tüketimi	42 (84)	36 (72)	0,227
Plastik bardakta sıcak içecek tüketimi	2 (4)	3 (6)	1,000
Cips/kraker tüketimi	33 (66)	36 (72)	0,665
Ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi	16 (32)	10 (20)	0,254
Plastik su ısıtıcısı kullanımı	28 (56)	23 (46)	0,424
Mutfakta plastik saklama kabı kullanma	35 (70)	27 (54)	0,149
Plastik saklama kaplarını bulaşık makinesinde yıkama	20 (40)	16 (32)	0,532
Damacana su kullanma	35 (70)	36 (72)	1,000
PVC pencereli evde oturma	34 (68)	30 (60)	0,532
Evde laminant parke kullanımı	44 (88)	34 (68)	<b>0,030</b>
Evde sigara içilmesi	17 (34)	24 (48)	0,222

UHT: Ultra-High Temperature, PVC: Polivinil klorür

Tip I DM çocukların UHT süt tüketim sıklığı ile evlerinde laminant parke kullanım sıklıkları kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla %92, %62 p=0,001 ve %88, %68 p=0,03). Her iki grupta da diğer muhtemel maruziyet yollarının sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.9.).

Olgu ve kontrol gruplarında muhtemel prenatal (annenin gebelikte BPA'ya maruz kalması) BPA etkilenim yolları ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki



ilişki incelendiğinde, olgu grubunda gebeliğinde konserve gıda tüketen annelerin çocuklarının idrar BPA/kreatinin düzeyleri tüketmeyen annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $33,51 \pm 16,54$ ,  $22,36 \pm 16,98$ ,  $p=0,023$ ) (Tablo 4.10.). Benzer ilişki kontrol grubunda yoktu. Gebeliğinde UHT süt tüketen olgu grubu annelerin çocuklarında, tüketmeyen annelerin çocuklarına göre daha yüksek idrar BPA/kreatinin düzeyi bulundu (sırasıyla,  $32,01 \pm 18,91$ ,  $17,69 \pm 7,27$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 4.10.). Yine olgu grubunda, gebeliğinde pet şişeden su tüketen annelerin çocuklarında idrar BPA/kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla,  $29,92 \pm 18,30$ ,  $17,68 \pm 8,28$ ,  $p=0,005$ ) (Tablo 4.10.). Sadece gebeliğinde plastik su ısıtıcısı kullanan annelerin çocuklarının idrar BPA/kreatinin düzeyleri kullanmayanların çocuklarına göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 4.10.).

**Tablo 4.10.** Prenatal dönemde (annenin gebeliği sırasında) olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	N	Ort $\pm$ SS	N	Ort $\pm$ SS	
<b><i>Gebelikte konserve gıda tüketimi</i></b>					
Evet	24	$33,51 \pm 16,54$	18	$27,51 \pm 12,67$	0,207
Hayır	26	$22,36 \pm 16,98$	32	$24,17 \pm 20,34$	0,719
<b>p</b>		<b>0,023</b>		0,532	
<b><i>Gebelikte teneke kutuda gazlı içecek tüketimi</i></b>					
Evet	24	$30,80 \pm 18,09$	26	$28,58 \pm 17,71$	0,663
Hayır	26	$24,86 \pm 16,82$	24	$21,89 \pm 17,79$	0,547
<b>p</b>		0,235		0,190	
<b><i>Gebelikte UHT süt tüketimi</i></b>					
Evet	35	$32,01 \pm 18,91$	31	$27,43 \pm 20,95$	0,354
Hayır	15	$17,69 \pm 7,27$	19	$22,00 \pm 10,97$	0,200
<b>p</b>		<b>&lt; 0,001</b>		0,237	

**Tablo 4.10 (Devam).** Prenatal dönemde (annenin gebeliği sırasında) olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	N	Ort $\pm$ SS	N	Ort $\pm$ SS	
<b><i>Gebelikte plastik kutuda süt ürünü tüketimi</i></b>					
Evet	41	28,74 $\pm$ 18,40	39	26,58 $\pm$ 18,92	0,607
Hayır	9	23,04 $\pm$ 12,59	11	21,06 $\pm$ 13,50	0,742
<b>p</b>		0,382		0,371	
<b><i>Gebelikte ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi</i></b>					
Evet	11	29,80 $\pm$ 22,65	9	20,60 $\pm$ 13,56	0,277
Hayır	39	27,13 $\pm$ 16,11	41	26,41 $\pm$ 18,69	0,857
<b>p</b>		0,720		0,383	
<b><i>Gebelikte pet şişede su tüketimi</i></b>					
Evet	41	29,92 $\pm$ 18,30	41	27,53 $\pm$ 18,69	0,560
Hayır	9	17,68 $\pm$ 8,28	9	15,55 $\pm$ 9,01	0,608
<b>p</b>		<b>0,005</b>		0,068	
<b><i>Gebelikte plastik su ısıtıcısı kullanımı</i></b>					
Evet	30	31,38 $\pm$ 19,64	28	30,05 $\pm$ 16,12	0,781
Hayır	20	22,22 $\pm$ 12,26	22	19,41 $\pm$ 18,61	0,571
<b>p</b>		<b>0,048</b>		<b>0,035</b>	
<b><i>Gebelikte plastik bardakta sıcak içecek tüketimi</i></b>					
Evet	20	33,27 $\pm$ 18,62	17	27,68 $\pm$ 21,70	0,405
Hayır	30	24,01 $\pm$ 16,01	33	24,18 $\pm$ 15,83	0,967
<b>p</b>		0,067		0,518	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Annelerin gebeliği sırasında (prenatal dönem) muhtemel BPA maruziyet riski olan tüm durumlarda, olgu grubundaki çocuklarda kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin düzeyleri yüksek olmasına rağmen hiçbirinde istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10.).

Olgu ve kontrol gruplarında postnatal ve günümüzdeki BPA etkilenim yolları ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterildi.

**Tablo 4.11.** Postnatal dönemde ve günümüzde olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	N	Ort $\pm$ SS	N	Ort $\pm$ SS	
<b><i>Yenidoğan yoğun bakım öyküsü</i></b>					
Evet	2	32,20 $\pm$ 16,13	6	22,05 $\pm$ 12,20	0,374
Hayır	48	27,53 $\pm$ 17,72	44	25,82 $\pm$ 18,59	0,654
<b>p</b>		0,716		0,632	
<b><i>Sadece anne sütü ile beslenme</i></b>					
4 ay ve altı	16	33,54 $\pm$ 23,50	12	24,55 $\pm$ 20,37	0,313
5 ay ve üstü	34	24,98 $\pm$ 13,45	38	25,75 $\pm$ 17,63	0,836
<b>p</b>		0,190		0,848	
<b><i>Formül mama alma</i></b>					
Evet	30	28,50 $\pm$ 18,48	32	27,17 $\pm$ 15,86	0,762
Hayır	20	26,54 $\pm$ 16,38	18	22,17 $\pm$ 21,14	0,479
<b>p</b>		0,702		0,348	
<b><i>Emzik kullanma</i></b>					
Evet	23	34,42 $\pm$ 17,23	28	22,54 $\pm$ 12,58	<b>0,007</b>
Hayır	27	22,01 $\pm$ 15,94	22	28,97 $\pm$ 22,78	0,215
<b>p</b>		<b>0,011</b>		0,244	
<b><i>Biberon kullanma</i></b>					
Evet	39	28,68 $\pm$ 19,15	38	28,07 $\pm$ 18,55	0,887
Hayır	11	24,28 $\pm$ 9,75	12	16,82 $\pm$ 12,80	0,134
<b>p</b>		0,307		0,057	
<b><i>Evde kullanılan içme suyu türü</i></b>					
Pet şişe veya damacana	35	26,93 $\pm$ 17,86	36	26,57 $\pm$ 26,13	0,595
Çeşme suyu veya diğer	15	29,54 $\pm$ 17,19	14	24,90 $\pm$ 13,92	0,719
<b>p</b>		0,634		0,771	

**Tablo 4.11 (Devam).** Postnatal dönemde ve günümüzde olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.

	N	Ort $\pm$ SS	N	Ort $\pm$ SS	p
<b><i>Pencere türü</i></b>					
PVC	34	28,11 $\pm$ 17,93	30	26,73 $\pm$ 18,38	0,764
Diğer	16	26,87 $\pm$ 17,16	20	23,32 $\pm$ 17,39	0,544
<b>p</b>		<b>0,819</b>		<b>0,514</b>	
<b><i>Laminant parke kullanımı</i></b>					
Var	44	27,89 $\pm$ 16,13	34	27,57 $\pm$ 17,55	0,933
Yok	6	26,43 $\pm$ 27,75	16	20,69 $\pm$ 18,28	0,576
<b>p</b>		<b>0,850</b>		<b>0,208</b>	
<b><i>Evde sigara içilmesi</i></b>					
Evet	17	26,08 $\pm$ 17,58	24	22,41 $\pm$ 12,69	0,442
Hayır	33	28,56 $\pm$ 17,71	26	28,10 $\pm$ 21,52	0,929
<b>p</b>		<b>0,640</b>		<b>0,266</b>	
<b><i>Mutfakta plastik saklama kabı kullanımı</i></b>					
Evet	35	31,44 $\pm$ 18,87	27	24,81 $\pm$ 18,35	0,170
Hayır	15	19,03 $\pm$ 9,74	23	26,03 $\pm$ 17,72	0,172
<b>p</b>		<b>0,004</b>		<b>0,813</b>	
<b><i>Plastik saklama kabında sıcak yemek saklamak</i></b>					
Evet	3	48,37 $\pm$ 13,11	4	22,68 $\pm$ 17,17	0,085
Hayır	47	26,39 $\pm$ 17,03	46	25,60 $\pm$ 18,12	0,828
<b>p</b>		<b>0,034</b>		<b>0,758</b>	
<b><i>Bulaşık makinesinde plastik saklama kaplarını yıkama</i></b>					
Evet	20	34,74 $\pm$ 18,18	16	25,61 $\pm$ 15,91	0,123
Hayır	30	23,03 $\pm$ 15,68	34	25,26 $\pm$ 18,98	0,614
<b>p</b>		<b>0,019</b>		<b>0,948</b>	

**Tablo 4.11 (Devam).** Postnatal dönemde ve günümüzde olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.

	N	Olgu grubu Ort $\pm$ SS	N	Kontrol grubu Ort $\pm$ SS	p
<b><i>Mutfakta plastik su ısıtıcısı kullanımı</i></b>					
Evet	28	32,48 $\pm$ 20,03	23	29,15 $\pm$ 16,65	0,528
Hayır	22	21,66 $\pm$ 11,51	27	22,15 $\pm$ 18,58	0,913
<b>p</b>		<b>0,021</b>		0,171	
<b><i>Konserve gıda tüketimi</i></b>					
Evet	18	27,52 $\pm$ 10,14	11	27,63 $\pm$ 12,66	0,981
Hayır	32	27,82 $\pm$ 20,72	39	24,73 $\pm$ 19,20	0,517
<b>p</b>		0,946		0,641	
<b><i>Teneke kutuda gazlı içecek tüketimi</i></b>					
Evet	34	28,51 $\pm$ 17,28	29	22,95 $\pm$ 13,69	0,168
Hayır	16	26,03 $\pm$ 18,50	21	28,71 $\pm$ 22,39	0,700
<b>p</b>		0,647		0,265	
<b><i>Plastik bardakta sıcak içecek tüketimi</i></b>					
Evet	2	8,74 $\pm$ 0,69	3	24,05 $\pm$ 5,40	<b>0,032</b>
Hayır	48	28,51 $\pm$ 17,44	47	25,46 $\pm$ 18,43	0,409
<b>p</b>		0,119		0,897	
<b><i>UHT süt tüketimi</i></b>					
Evet	46	28,03 $\pm$ 17,80	31	25,96 $\pm$ 17,54	0,617
Hayır	4	24,11 $\pm$ 15,63	19	24,40 $\pm$ 18,90	0,977
<b>p</b>		0,672		0,768	
<b><i>Plastik kutuda süt ürünü tüketimi</i></b>					
Evet	42	30,26 $\pm$ 17,85	36	27,31 $\pm$ 19,11	0,484
Hayır	8	14,35 $\pm$ 6,35	14	20,38 $\pm$ 13,64	0,256
<b>p</b>		<b>&lt; 0,001</b>		0,222	

**Tablo 4.11 (Devam).** Postnatal dönemde ve günümüzde olgu ve kontrol gruplarında ankette sorgulanan çevresel risk faktörleri ile idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyleri arasındaki ilişki.

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	N	Ort $\pm$ SS	N	Ort $\pm$ SS	
<b><i>Cips &amp; kraker tüketimi</i></b>					
Evet	33	29,23 $\pm$ 19,38	36	28,34 $\pm$ 19,09	0,848
Hayır	17	24,78 $\pm$ 13,26	14	17,74 $\pm$ 11,75	0,133
<b>p</b>		<b>0,401</b>		<b>0,059</b>	
<b><i>Ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi</i></b>					
Evet	16	35,62 $\pm$ 21,83	10	25,68 $\pm$ 22,27	0,274
Hayır	34	23,99 $\pm$ 13,96	40	25,29 $\pm$ 16,96	0,724
<b>p</b>		<b>0,027</b>		<b>0,952</b>	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Bebeklik döneminde, olgu grubunda emzik kullananlarda idrar BPA/kreatinin düzeyleri kullanmayanlara göre yüksekti (sırasıyla 34,42 $\pm$ 17,23 ve 22,01 $\pm$ 15,94, p=0,011). Olgu grubunda diğer muhtemel etkilenim yollarına maruz kalınması ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasında fark gösterilemedi (Tablo 4.11.). Aynı dönemde kontrol grubu içinde muhtemel etkilenim yollarına maruz kalınması ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Gruplar arasında bebeklik döneminde sadece emzik kullanan olgu grubunun idrar BPA/kreatinin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla 34,42 $\pm$ 17,23 ve 22,54 $\pm$ 12,58, p=0,007) (Tablo 4.11.).

Olgu grubundaki çocukların günümüzdeki etkilenim yolları incelendiğinde, mutfakta plastik saklama kabı kullanılan çocukların idrar BPA/kreatinin düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla 31,44 $\pm$ 18,87 ve 19,03 $\pm$ 9,74, p=0,004). Ayrıca bu plastik saklama kaplarında sıcak yemek saklanan ve plastik saklama kaplarının bulaşık makinesinde yıkıldığı evlerde yaşayan çocuklarda da idrar BPA/kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla 48,37 $\pm$ 13,11 ve 26,39 $\pm$ 17,03, p=0,034; 34,74 $\pm$ 18,18 ve 23,03 $\pm$ 15,68, p=0,019) (Tablo 4.11.). Mutfakta plastik su ısıtıcısı kullanılan evlerde yaşayan olgu grubu

çocukların idrar BPA/kreatinin düzeyleri kullanmayanlara göre yüksekti (sırasıyla  $32,48 \pm 20,03$  ve  $21,66 \pm 11,51$ ,  $p=0,021$ ). Yine olgu grubunda plastik kutuda süt ürünü ile ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketen çocuklarda tüketmeyenlere göre idrar BPA/kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $30,26 \pm 17,85$  ve  $14,35 \pm 6,35$ ,  $p < 0,001$ ;  $35,62 \pm 21,83$  ve  $23,99 \pm 13,96$ ,  $p=0,027$ ) (Tablo 4.11.).

Kontrol grubundaki çocukların günümüzdeki muhtemel etkilenim yolları incelendiğinde, muhtemel etkilenim yollarına maruz kalınması ile kalınmaması arasında idrar BPA/kreatinin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar arasında ise sadece plastik bardakta sıcak içecek tükettiğini söyleyen kontrol grubu çocukların idrar BPA/kreatinin düzeyleri olgu grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla  $24,05 \pm 5,40$  ve  $8,74 \pm 0,69$ ,  $p=0,032$ ) (Tablo 4.11.).

İlk analizlerde önemli bulunan maruziyet faktörleri olan gebelikte konserve gıda tüketimi, gebelikte UHT süt tüketimi, gebelikte pet şişede su tüketimi, gebelikte plastik su ısıtıcısı kullanımı ile çocukluk döneminde emzik kullanımı, plastik saklama kabı kullanımı, plastik saklama kabı içinde sıcak yemek saklanması, plastik saklama kabının bulaşık makinesinde yıkanması, plastik su ısıtıcısı kullanmak, plastik bardakta sıcak içecek tüketmek, plastik kutuda süt ürünü tüketimi ve ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde gebelikte annenin konserve tüketmesi, şu anda plastik su ısıtıcısı kullanılması ve şu anda plastik kutuda süt ürünü kullanılmasının tüm çocuklarda idrar BPA/kreatinin düzeylerini etkileyerek arttırdığı bulundu (Tablo 4.12., Tablo 4.13., Tablo 4.14.).

**Tablo 4.12.** Gebelikte annenin konserve gıda tüketmesinin olgu-kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyi üzerine etkisi, *iki yönlü varyans analizi*.

		<i>Ortalama</i>	<i>Standard sapma</i>
<i>Olgu</i>		27,94	2,46
<i>Kontrol</i>		25,84	2,56
<i>Gebelikte konserve gıda tüketimi</i>			
	Evet	30,51	2,71
	Hayır	23,27	2,30
<i>Gebelikte konserve gıda tüketimi</i>			
<i>Olgu</i>	Evet	33,51	3,55
	Hayır	22,36	3,41
<i>Kontrol</i>	Evet	27,51	4,10
	Hayır	24,17	3,07
<b>Önemlilik</b>			<b>p</b>
<i>Olgu vs Kontrol</i>			0,556
<i>Gebelikte konserve gıda tüketimi</i>			<b>0,044</b>
<i>Grup vs Gebelikte konserve gıda tüketimi</i>			0,275

**Tablo 4.13.** Çocukların evinde şu anda plastik su ısıtıcısı kullanmanın olgu-kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyi üzerine etkisi, *iki yönlü varyans analizi*.

		<i>Ortalama</i>	<i>Standard sapma</i>
<i>Olgu</i>		27,07	2,46
<i>Kontrol</i>		25,65	2,45
<i>Evde plastik su ısıtıcısı kullanmak</i>			
	Evet	30,81	2,43
	Hayır	21,91	2,48
<i>Evde plastik su ısıtıcısı kullanmak</i>			
<i>Olgu</i>	Evet	32,48	3,27
	Hayır	21,66	3,69
<i>Kontrol</i>	Evet	29,15	3,60
	Hayır	22,16	3,33
<b>Önemlilik</b>			<b>p</b>
<i>Olgu vs Kontrol</i>			0,685
<i>Evde plastik su ısıtıcısı kullanmak</i>			<b>0,012</b>
<i>Grup vs Evde plastik su ısıtıcısı kullanmak</i>			0,583



**Tablo 4.14.** Çocukların şu anda plastik kutuda süt ürünü tüketmesinin olgu-kontrol grubuna göre idrar BPA/kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin) düzeyi üzerine etkisi, *iki yönlü varyans analizi*.

		<i>Ortalama</i>	<i>Standard sapma</i>
<i>Olgu</i>		22,31	3,33
<i>Kontrol</i>		23,85	2,72
<i>Plastik kutuda süt ürünü tüketimi</i>			
	Evet	28,79	1,96
	Hayır	17,37	3,82
<i>Plastik kutuda süt ürünü tüketimi</i>			
<i>Olgu</i>	Evet	30,26	2,66
	Hayır	14,35	6,10
<i>Kontrol</i>	Evet	27,31	2,87
	Hayır	20,38	4,61
<b>Önemlilik</b>			<b>p</b>
<i>Olgu vs Kontrol</i>			0,721
<i>Plastik kutuda süt ürünü tüketimi</i>			<b>0,009</b>
<i>Grup vs Plastik kutuda süt ürünü tüketimi</i>			0,299

Tekli analizlerde çocukların idrar BPA/kreatinin düzeylerini etkilediği saptanan faktörler (yaş, cinsiyet, boy z skoru, VKİ z skoru, anne eğitim düzeyi, anne çalışma durumu, doğum ağırlığı, sadece anne sütü alma süresi, plastik saklama kaplarının bulaşık makinasında yıkanması, plastik saklama kaplarında sıcak yemek saklanması, çocukların teneke kutuda konserve tüketimi, çocukların UHT süt tüketimi, çocukların plastik kutuda süt ürünü tüketimi, çocukların ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi) kontrol altına alınarak riskli maruziyet yollarının etkilerine çoklu lineer regresyon analizi (STEPWISE) ile bakıldığında, sadece plastik su ısıtıcısı kullanmanın, olgu-kontrol grubundan bağımsız bir şekilde, idrar BPA/kreatinin düzeyini arttırdığı bulundu [B=8,23 (%95 GA: 0,24-16,21), p=0,044, F=4,47, adjusted R<sup>2</sup>=0,11].

## 5. TARTIŞMA

Son yarım yüzyılda dünya genelinde çocuklarda tip I DM insidansı büyük bir artış gözlenmiştir (4-7). Öyle ki 2020 yılına gelindiğinde Avrupa'da beş yaş altı T1DM insidansının 2005 yılının iki katına çıkmış olacağı ve bu artışın özellikle küçük yaş gruplarını etkilemiş olacağı tahmin edilmektedir (7). Diyabet insidansındaki artış bilim insanları tarafından sadece genetik yakınlıkla açıklanamamış, daha önceleri diyabet ile nadiren birlikte anılan çevresel kirleticiler ve özellikle endokrin bozucu kimyasal maddeler giderek artan bir şüphe ile diyabet etiopatogenezinde tartışılır hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında özellikle genetik yakınlığı olan kişilerde diyabet patogenezinde çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı yadsınamaz bir gerçek olarak ortaya çıkmıştır (18, 21-23,48).

Aşırı sağlamlık, yüksek darbe dayanımı, olağanüstü şeffaflık, polimerlerle mükemmel uyumluluk, yüksek ısı bozulma direnci gibi özelliklerinden ötürü Bisfenol-A, dünyada en çok üretilen ve dolayısıyla çevreye en çok yayılan kimyasal maddelerin başında gelmektedir. Yaygın olarak kullanılan BPA'ya en sık oral ve inhalasyon yollarıyla maruz kalınmaktadır. Vücuda giren BPA'nın büyük bölümü glukuronik asit ile konjuge edilerek idrarla atılmakta (yarılanma ömrü 5-6 saat) ise de yağ dokusunda birikebildiği de gösterilmiştir (125). Ayrıca bazı dokularda BPA metabolitlerinin dekonjuge edilerek tekrar aktif formu olan serbest BPA'ya dönüştürülebildiği gösterilmiştir (155).

Güçlü ksenoöstrojenik (östrojen benzeri davranış gösteren) bir endokrin bozucu olan BPA'ya, kullanım alanlarının çeşitliliği nedeniyle maruziyet sürekli ve kroniktir (156-159). BPA en sık besin saklama endüstrisinde (konserve kutularının, teneke içecek kutularının ve şişe kapaklarının iç yüzey kaplaması, hazır gıda ambalajları vb.) kullanılmaktadır. Ayrıca doğadaki su kaynakları, hava, ev tozu, termal kağıtlar, dental ve tıbbi malzemeler ile bazı kozmetik ürünler de önemli maruziyet yolları olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında yapılan bir çalışmada 56 toz örneğinin %95'inde BPA bulunduğu bildirilmiştir (148,152). Günümüzde pek çok kullanım alanı olan BPA'nın bebeklik dönemindeki etkilerinin çok daha fazla olduğu, az miktarda uzun süreli maruziyet ile daha belirgin toksik etkilerinin görülebildiği bildirilmiştir (212).

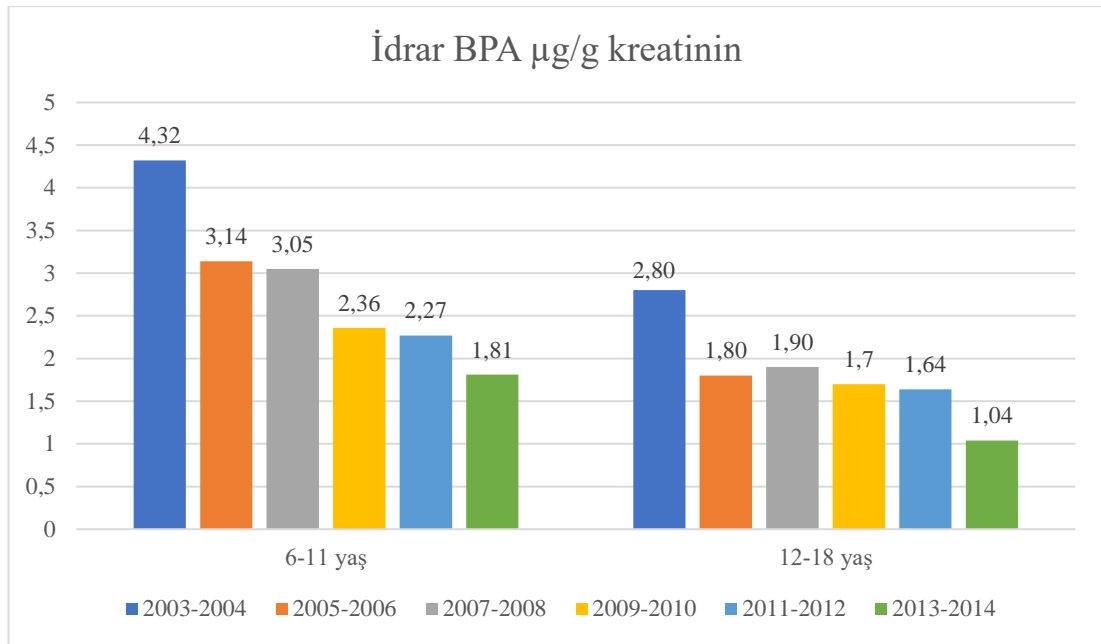
Bununla birlikte insanlarda ve özellikle de çocuklardaki BPA etkilerini gösteren çalışmalar oldukça az sayıdadır.

**Tablo 5.1.** Çocuklarda BPA maruziyetini gösteren bazı çalışmalar

<i>Çalışma ekibi, Yıl, Ülke</i>	<i>Çalışma Türü</i>	<i>İdrar BPA miktarı</i>	<i>n</i>	<i>Çalışma amacı</i>
Wolff ve ark., 2007, ABD (213).	Kesitsel	2 µg/L	90	VKİ ile BPA arasındaki ilişki
Wolff ve ark., 2008, ABD (214).	Kesitsel	2,4 µg/g kreatinin	192	Pubertal gelişim ile BPA arasındaki ilişki
Wolff ve ark., 2008, ABD (215).	Kohort	1,3 µg/L	367	Doğum ağırlığı ile BPA arasındaki ilişki
Lang ve ark., 2008, ABD (110).	Kesitsel	1,8 µg/L	1455	Diyabet ve bozulmuş karaciğer fonksiyonları ile BPA arasındaki ilişki
Braun ve ark. 2009, ABD (181).	Kohort	1,3-1,8 ng/ml	249	Davranış bozuklukları ile BPA arasındaki ilişki
Wolff ve ark., 2010, ABD (216).	Kohort	2,0 µg/L	1151	Kız çocuklarda pubertal gelişim ile BPA arasındaki ilişki
Ellialtı ve ark., 2011, Türkiye (119)	Vaka-Kontrol	Obez: 14,9-32,1 µg/g kreatinin; Kontrol: 6.85 µg/g kreatinin	97	Obezite ve metabolik sendrom ile BPA arasındaki ilişki
Vandenberg, 2011, Kanada (217)	Kesitsel	1,4 µg/g kreatinin	5476	Üriner BPA düzeyleri
Li ve ark., 2013, Çin (218)	Kesitsel	2,75 µg/g kreatinin	287	Üriner BPA düzeyleri
Hoepner ve ark., 2013, ABD (219)	Kesitsel	2,9-3,7 ng/ml	568	Üriner BPA düzeyleri
Ha ve ark., 2014, G. Kore (220)	Kesitsel	0,73 µg/g kreatinin	342	Üriner BPA düzeyleri
Perez-Lobato ve ark., 2016, İspanya (221)	Kohort	4,76 µg/L	300	Çocuklarda davranış problemleri ile BPA arasındaki ilişki

Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda tespit edilen BPA düzeyleri Tablo 5.1.'da gösterilmiştir. Avrupa'da yapılan biyolojik izleme çalışmalarında çocuklardaki idrar BPA düzeyleri 0,7-4,2 µg/L arasında değişmektedir (222).

Literatürde en geniş seri olarak bilinen NHANES verileri incelendiğinde çocuklardaki ortalama idrar BPA düzeylerinin yıllar içinde azalma eğiliminde olduğu görülmektedir (Tablo 5.2.) (223). Bu durumun en büyük nedeni ABD’de BPA kullanımının sınırlandırılmış olmasıdır. Her ne kadar idrar BPA düzeyleri azalma eğiliminde olsa da endokrin bozucu kimyasalların alışılmamış doz-yanıt dinamikleri olduğu unutulmamalıdır (97). Çoğu endokrin bozucu kimyasal düşük dozlarda daha etkindir. Toksikoloji çalışmaları ile yüksek dozlarda gözlenmeyen yan etkiler düşük dozlarda gözlenmiş, endokrin bozucu kimyasal ajanların etkilerinin doz azaldıkça lineer olmayan bir artış gösterdiği bulunmuştur (**Düşük-doz hipotezi**) (224). Bunun anlamı “**güvenli doz**” un bir EDC için söz konusu olmadığıdır. Günlük alım miktarı belirlenmiş TDI’nın oldukça altında bulunmasına rağmen, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BPA ile pek çok yan etki arasında ilişki kurulabilmesi bu hipotez ile açıklanabilir (225). Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu (EFSA) 2015 yılında 50 µg/kg ağırlık/gün olan BPA TDI miktarını 4 µg/kg ağırlık/güne düşürmüştür (226).



**Şekil 5.1.** NHANES çalışmalarında çocuklarda bulunan ortalama idrar BPA (µg/g kreatinin) düzeylerinin yıllar içindeki dağılımı

Oral yoldan alınan bisfenol-A 24 saat içinde idrarda tamamen atıldığından, insanlarda kümülatif günlük maruz kalma miktarı BPA’nın idrarla BPA metaboliti

olarak atılımından hesaplanabilir. Bir çalışmada idrar BPA konsantrasyonlarının spot idrar, sabah ilk idrar ve 24-saatlik idrar koleksiyon örneklerindeki değişkenliği araştırılmış, spot idrar örneklerindeki BPA düzeylerinin o toplumun BPA maruziyetini yansıtabileceği görüşüne varılmıştır (227). Çalışmamızda da idrar BPA düzeylerinin ölçümü için hastalardan spot idrar örnekleri alınmıştır. Elde edilen idrar BPA düzeyleri, idrar dilüsyonundaki farklılıkları gidermek ve sonuçların güvenilirliği arttırmak amacıyla idrar kreatinin değerleriyle standardize edilmiştir.

Ülkemizde çocuklarda BPA maruziyeti ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Elli altı ve arkadaşları çocuklarda idrar BPA düzeylerini 6,8-32,1 µg/g kreatinin arasında bulmuştur (119). Durmaz ve arkadaşlarının puberte prekoks ile BPA arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında idrar BPA düzeyleri 0,30-67,35 µg/g kreatinin arasında idi (228). Battal ve arkadaşlarının Mersin’de yaptıkları çalışmada ise ortalama idrar BPA düzeyi çocuklarda 56,6 µg/g kreatinin bulunmuştur (229). Çalışmamızda da ortalama idrar BPA düzeyi  $26,54 \pm 17,66$  µg/g kreatinin (geometrik ortalama: 21,04 µg/g kreatinin) bulundu. İnsanlarda idrar BPA düzeyleri ile ilgili normal bir aralık verilmesi doğru değildir. Ancak çalışmamızda bulunan idrar BPA değerleri literatürle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Bu durumun bir takım teknik sebeplerden (farklı ölçüm teknikleri, farklı laboratuvar koşulları) veya ölçülen idrar BPA’sının metabolit (BPA glukuronit) veya total BPA olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Buna rağmen çalışmamızda ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda çocuklarda ölçülen idrar BPA düzeylerinin yüksek olması ülkemizdeki BPA maruziyetinin ciddiyetini ortaya koymaktadır.

Ksenoöstrojenik EDC olan bisfenol-A’nın başta endokrin sistem olmak üzere organizmada pek çok istenmeyen etkiye neden olduğu bildirilmiştir (3). Normal büyüme ve gelişmeyi etkilediği, çocuklarda davranışsal değişikliklere, puberte prekoksya yol açtığı, astıma, erkeklerde üreme bozukluklarına, tiroid hormonu değişikliklerine neden olabildiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (170-174). Son yıllarda ise metabolik etkileri üzerine olan çalışmalar ağırlık kazanmış, obezite, metabolik sendrom ve T2DM ile olan ilişkisi ortaya konmuştur. Yapılan 33 büyük çalışmanın meta-analizinde yüksek BPA düzeylerine sahip insanlarda diyabet, obezite ve hipertansiyon gelişme riski yüksek bulunmuştur (230). İnsanlarda BPA ile

T1DM arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Yapılan hayvan çalışmaları BPA'nın pankreas  $\beta$  hücre gelişimini etkilediği, otoimmüniteyi tetiklediği ve fare modellerinde diyabet gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (12-13). Bu sonuçlar BPA ile T1DM arasında bir ilişki olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamız sebep sonuç ilişkisini göstermeye yönelik olmamakla birlikte, idrar BPA düzeyleri ile çocukların BPA maruziyetlerini belirleyerek T1DM ile olası ilişkisini bulmaya çalıştık. Aradaki ilişkiyi ortaya koymak için vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edilen çalışmamızda farklı yaş gruplarında T1DM tanısı olan çocuklardaki idrar BPA düzeyleri ile sağlıklı çocukların idrar BPA düzeyleri karşılaştırıldı. İdrar BPA düzeyleri olgu grubunda yüksek olsa da (sırasıyla  $27,71 \pm 17,53$   $\mu\text{g/g}$  kreatinin,  $25,37 \pm 17,89$   $\mu\text{g/g}$  kreatinin,  $p=0,51$ ), gruplar arasında idrar BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Literatürde çocuklarda yapılmış benzer çalışma olmadığından sonucumuzu diğer çalışmalarla karşılaştırma imkânı bulamadık. Çalışmaya alınan çocuk sayısının az olmasının olası bir ilişkiyi göstermeye yetmemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamıza dahil edilen T1DM olgularının tanı yaşları, tanı sonrası geçen süreleri farklı idi. Tip I DM gelişimi sırasında maruz kalınan BPA düzeyleri hakkında bu nedenle yorum yapamadık. Bu durumu çalışmamızın bir başka kısıtlılığı olarak görmekteyiz. Bu nedenle planlanacak çalışmalarda yeni tanı almış T1DM hastalarının kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Ancak yine de gerek T1DM patogenezinin karmaşıklığı gerekse BPA maruziyetinin kuşaklar arası geçen etkiler yaratması nedeniyle BPA ile T1DM arasındaki olası ilişkiyi ortaya çıkarabilmenin oldukça güç olabileceğini, prospektif çalışma dizaynının daha sonraki çalışmalar için daha uygun olacağı fikrini bize düşündürmüştür.

Bazı çalışmalarda erkeklerde idrar BPA düzeyleri daha yüksek çıkmış, bu durumun androjenler tarafından baskılanmış BPA metabolizması nedeniyle olduğu düşünülmüştür (231). Literatür daha detaylı incelendiğinde ise bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında idrar BPA düzeyleri arasında fark bulunmamışken bazı çalışmalarda kadınlarda fazla bulunmuştur (129,210,231). Çalışmamızda ise erkekler ve kadınlar arasında idrar BPA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda da cinsiyetler arasında bir fark gösterilmemiştir (119,229).

Yapılan çalışmalarda idrar BPA düzeylerinin özellikle erken çocukluk döneminde (0-2 yaş) diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu, çocuklarda yaş arttıkça idrar BPA düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (223,232). Alman Çevre Araştırması çalışmasında çocuklarda 3-5 yaş grubunda idrar BPA düzeyleri diğer yaş gruplarına göre daha yüksek çıkmıştır (233). Sonuçlar 6 yaş altı çocukların BPA maruziyeti açısından özel bir önemi olduğunu düşündürmektedir. Bunun nedeni bu yaş grubunun bazı özel davranışları olabilir. Oyuncakların çiğnenmesi gibi farklı günlük yaşam davranışları, erişkinlere göre vücut kitlelerine oranla daha fazla yiyecek tüketmeleri (bu nedenle BPA gibi kimyasallara daha fazla maruz kalmaları), konserve gıdaları tüketim sıklıklarının daha fazla olması (hazır mamalar, meyve püreleri), ev tozlarına daha fazla maruziyet bu yaş grubunda idrar BPA düzeylerini arttırmış olabilir. Ancak çalışmamızda yaş grupları ile idrar BPA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Yaş arttıkça idrar BPA düzeyleri azalmakla birlikte 13-16 yaş grubunda ortalama idrar BPA düzeyinde artış gözlemledik. Çalışmamıza katılan çocuk sayısının kısıtlılığı buna neden olmuş olabilir. Ayrıca literatürde bulunan ilişki daha çok 6 yaş altı ile ilgiliyken bizim çalışmamızda 6 yaş altı çocuk olmamasının da yaş ile idrar BPA düzeyleri arasındaki ters ilişkiyi bulamamamızın nedeni olabileceğini düşündük.

Literatürde çocukların vücut kitle indeksleri arttıkça idrar BPA düzeyleri de yüksek bulunmuştur. BPA maruziyetinin bir takım metabolik değişikliklere yol açarak yağ dokusunu arttırdığı ve bunun da obeziteye neden olduğunu düşünenler olduğu gibi obezitesi olanlarda BPA gibi pek çok EDC’nin artmış yağ dokusu içinde depolanması sonucu yüksek idrar BPA düzeyleri elde edileceğini savunanlar da vardır (119,173,234,235). Çalışmamızda çocukların VKİ ile idrar BPA düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilemedi. Çalışmaya alınan olgu sayısının kısıtlılığı ile T1DM hastalarında obezite sıklığını az olmasının bu duruma neden olabileceğini düşündük. Bununla birlikte çalışmamızda çocukların boyu ile idrar BPA düzeyleri arasında negatif bir korelasyon vardı. Literatürde taramasında benzer bir ilişki

bulamadığımız bu durumu açıklayamadık. Konu ile ilgili daha çok sayıda çocuk içeren ve prospektif çalışmalar ile daha fazla bilgi edinilebileceği kanısındayız.

Çalışmamızda çocukların VKİ ile idrar BPA düzeyleri arasında bir ilişki bulamamamıza rağmen, doğum kilosu ile idrar BPA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters bir ilişki vardı. Doğum ağırlığı düşük olan SGA (Small for Gestational Age) bebeklerin, yakalama büyümesi (catch-up growth) yaptıkları bilinmektedir. Hızlı bir büyüme dönemine giren SGA bebeklerin aynı zamanda yağ dokularının, özellikle de intra-abdominal yağ dokularının yaşıtalarına göre daha fazla arttığı (catch-up fat) ve bu çocuklarda santral obezite geliştiği bilinmektedir (236). Çalışmamızda doğum ağırlığı düşük olan çocukların idrar BPA düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Artmış olan intra-abdominal yağ dokusunun BPA gibi kimyasalların depolanması için kullanılabilceğini ve bu nedenle bu çocuklarda idrar BPA düzeylerinin yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza alınan çocukların diğer sosyodemografik özellikleri incelendiğinde anne, baba eğitim düzeyi ve annenin çalışma durumları ile idrar BPA düzeyleri arasında gerek gruplar arasında gerekse grup içerisinde anlamlı bir ilişki bulamadık. Yapılan bir çalışmada da ebeveyn eğitim düzeyleri ile idrar BPA düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamışken, Kore’de yapılan bir çalışmada eğitim durumu ile sınırdaki bir ilişki bulunmuştur (232,234). Çalışmamızda annesi çalışan çocuklarla çalışmayan çocukların idrar BPA düzeyleri karşılaştırıldığında (T1DM olup olmamasına bakılmaksızın) annesi çalışan çocukların daha fazla idrar BPA düzeyine sahip olduklarını buldu (sırasıyla  $29,72 \pm 20,09$   $\mu\text{g/g}$  kreatinin,  $23,23 \pm 14,17$   $\mu\text{g/g}$  kreatinin,  $p=0,066$ ). Çalışan annelerin hazır paketlenmiş gıda kullanım sıklıklarının daha fazla olabileceği, besinleri daha pratik görünen plastik kutularda daha sık saklayabileceklerini düşünmekle birlikte bu teorimizi destekleyecek verimiz yoktu.

Prenatal dönemden başlayarak, natal ve post-natal dönemde devam eden BPA maruziyeti sürekli (3,181). Lipofilik olan BPA yağ dokusunda birikebilmektedir. Bu nedenle çalışmaya alınan çocuklarda prenatal, yenidoğan ve erken bebeklik dönemi ile halen devam etmekte olan olası BPA etkilenim yolları sorgulanmıştır. Prenatal olası maruziyet yollarının sıklığı gruplar arasında farklı değildi. Prenatal



maruziyet yolları ile idrar BPA düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında ise gebeliğinde konserve gıda, UHT süt ve pet şişede su tüketen annelerin çocuklarında idrar BPA düzeyleri sadece olgu grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Gebeliğinde plastik su ısıtıcısı kullanan annelerin çocuklarının idrar BPA düzeyleri her iki grupta da yüksekti.

Bisfenol-A'ya en sık maruziyet besinler yoluyla olmaktadır. Konserve gıdalar ve plastik saklama kapları en çok suçlanan maruziyet yollarıdır (3). Yapılan literatür taramasında UHT süt tüketimi ile BPA ve T1DM arasındaki ilişkiyi inceleyen bir yayına rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu sonucu karşılaştıramadık. Ayrıca konserve gıda, UHT süt ve pet şişede su tüketen annelerin çocuklarındaki yüksekliğin neden sadece olgu grubunda görüldüğü de açıklanması zor bir durumdur. BPA'nın tek başına değil, plastik üretiminde kullanılan diğer maddeler ile birlikte T1DM patogenezinde yol aldığı düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada tek başına verildiği zaman BPA'nın antiandrojenik etkinlik göstermediği, ancak plastik materyal içinde bulunan diğer kimyasallar ile beraber verildiğinde ise reseptör düzeyinde antiandrojenik etkinlik gösterdiği bulunmuştur (240). Prenatal dönemde anneden geçen BPA ile diyabet gelişimi arasında ilişki kurmak zordur. Yapılan pek çok çalışmada amniyotik sıvıda, plasental dokularda ve anne sütünde BPA tespit edilmiş, anne yoluyla fetal etkilenmenin mümkün olduğu vurgulanmıştır (3,237,238). Ayrıca BPA'nın epigenetik değişikliklere yol açtığı da bilinmektedir (239). BPA'nın bu yolla fetal programlamayı bozmuş olabileceği ve diyabete neden olabileceği düşünülebilir. Nitekim Bodin ve ark. (13), transmaternal etkilenim ile farelerde tip 1 DM'nin gelişiminin hızlandığını göstermiştir.

Plastik kaplarda bulunan suya BPA geçişi olduğu bilinmektedir (241). Bu suyun kaynatılması geçişi önemli ölçüde arttırmaktadır (242). Hem olgu hem de kontrol grubunda gebeliğinde plastik su ısıtıcısı kullanan annelerin çocuklarında idrar BPA düzeyleri bu nedenle çalışmamızda yüksek bulunmuş olabilir. Ancak vücuda alınan BPA'nın büyük bölümünün 24 saat içinde tamamen atıldığını bilmekteyiz. Çok az bir kısmı yağ dokularında depolanabilmektedir ve bu nedenle çalışmamız sonuçlarıyla prenatal maruziyetle idrar BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklayamadık. Bununla birlikte prenatal maruziyet yolları bu aile için yaşam

koşullarının bir göstergesi olabilir. Başka bir ifade ile gebeliğinde fazla miktarda BPA maruziyeti yaşayan annelerin yaşam alışkanlıkları gebelik sonrasında değişmeyeceğinden bu durum çocuklarının da BPA'ya yüksek oranda maruz kalabileceklerinin bir göstergesi olabilir.

Çocukların postnatal ve şimdiki muhtemel etkilenim yolları sorgulandığında ise sadece UHT süt tüketimi sıklığı ile evinde laminant parke kullanım sıklığının T1DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı fazla idi. İdrar BPA düzeyleri ile maruziyet yolları karşılaştırıldığında ise sadece olgu grubunda bebeklik döneminde emzik kullananlarda, şu anda mutfakta plastik saklama kabı kullanan ve bu kapları bulaşık makinesinde yıkayanlar ile bu kaplar içerisinde sıcak yemek saklayanlarda, mutfaklarında plastik su ısıtıcısı kullananlarda, plastik kutuda süt ürünü (hazır yoğurt, ayran) tüketenlerde ve ambalajlı, tüketime hazır gıda tüketen çocuklarda idrar BPA düzeyleri anlamlı olarak fazla idi. İnsanlarda BPA maruziyetinin primer kaynağı konserve gıdaların ve plastik kaplardaki yiyecek ve içeceklerin oral alımıdır (138,139). BPA monomerlerinin hidrolize olarak, polikarbonat plastik kaplardan yiyecek ve içeceklere geçişi yüksek ısı, asidik ve bazik ortamlarda daha da artmaktadır (241-243). Bir çalışmada polikarbonat biberonların bulaşık makinesinde yıkanması ile daha fazla BPA salınımı olduğu bulunmuştur (243). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da plastik kap kullananların idrarlarında daha yüksek oranda BPA tespit edilmiştir (229). Ayrıca özellikle sıcak besinlerin plastik kutularda saklanması, besinlerin bu kutularda ısıtılması veya bu kutuların sığağa maruz bırakılması besinlere ve dolayısıyla insanlara BPA geçişini arttırdığı bilinmektedir (241). Ancak bu ilişkinin neden sadece olgu grubunda olduğunu, kontrol grubunda neden görmediğimizi açıklayamadık. Bu risk faktörleri ile T1DM gelişimi arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar literatürde arandığında bir sonuca ulaşamadık. Tip I DM patofizyolojisinin multifaktoriyel olması bu duruma neden olmuş olabilir. Ancak bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bebeklik döneminde, olgu grubunda emzik kullananların idrar BPA düzeyleri, kontrol grubunda emzik kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Kullanılan emziklerin koruyucu kısımlarının BPA içerebileceği bilinmektedir. Ancak çalışma sırasında çocukların ne tür emzik kullandıkları

sorulmamıştır. Polikarbonat bebek biberonlarının BPA maruziyeti için önemli bir yol olduğu bilinmekteyse de yapmış olduğumuz literatür taramasında emzik ile BPA maruziyetini inceleyen bir araştırmaya rastlayamadık. (3,223,241). Bununla birlikte biberonlarda olduğu gibi emziklerin uzun süre kullanılması veya emziklerin sterilizasyonu için ülkemizde çok sık olarak kullanılan kaynatma ile emziklerden BPA salınımının artmış olabileceğini düşünmekteyiz (244). Ayrıca dental malzemelerin içerisinde bulunan BPA'nın tükürük ile salınımının arttığı bilinmektedir (245). Benzer şekilde tükürük veya bebeğin emziği ısırması yolu ile BPA salınımının artmış olabileceği ve bu nedenle emzik kullanan çocuklarda idrar BPA düzeylerinin yüksek bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

İlk analizlerde anlamlı bulunan maruziyet faktörleri olan gebelikte konserve gıda tüketimi, gebelikte UHT süt tüketimi, gebelikte pet şişede su tüketimi, gebelikte plastik su ısıtıcısı kullanımı ile çocukluk döneminde emzik kullanımı, plastik saklama kabı kullanımı, plastik saklama kabı içinde sıcak yemek saklanması, plastik saklama kabının bulaşık makinesinde yıkanması, plastik su ısıtıcısı kullanmak, plastik bardakta sıcak içecek tüketmek, plastik kutuda süt ürünü tüketimi ve ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi iki yönlü varyans analizi ile ileri analizi yapıldı. İki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre gebelikte annenin konserve tüketmesi, şu anda evde plastik su ısıtıcısı kullanılması ve şu anda çocuğun plastik kutuda süt ürünü tüketmesinin tüm çocuklarda idrar BPA/kreatinin düzeylerini arttırdığı bulundu. Günümüzde birçok insan günlük yaşantısında plastik polikarbonat şişe, epoksi reçinelerle kaplı teneke kaplar (konserve kutuları, kutu içecekler) kullanmakta ve bu kutulardaki içerisine BPA sızmış olan yiyecek ve içecekleri tüketerek maruziyet yaşamaktadır (246). BPA moleküllerinin epoksi reçinelere ve polikarbonat moleküllerine bağlanmasını sağlayan ester bağlarının hidrolizi asidite ve sıcaklık gibi çevresel faktörlerle artabilmektedir (244,246). Polikarbonat plastiklerden düşük pH değerine sahip çözeltilere daha yüksek miktarda BPA sızıntısı olmaktadır (247). Polikarbonat içeren şişelerden BPA sızıntısı oranı şişelerin içerisindeki sıvının kimyasal özelliğine göre de değişkenlik gösterebilmektedir. Etanol ve su karışımı içerisine BPA sızıntısı sadece su içeren polikarbonat plastik şişelere kıyasla daha hızlı iken, zeytinyağı içeren polikarbonat plastik şişelerden BPA sızıntısının ise ihmal edilebilecek derecede az miktarda olduğu belirlenmiştir (248).

Yapılan çalışmalarda sıcaklık artışının epoksi reçinelerden BPA sızıntısını arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin pastörizasyon işlemi sırasında besinlerin konulduğu epoksi reçineli teneke kutuların ısı 100 °C'ye çıkmakta ve bu sıcaklık artışı BPA'nın 18 kat fazla salınmasına yol açmaktadır. Ayrıca kutularda kullanılan epoksi reçinelerden sızan BPA konsantrasyonu ile gıda maddelerinin pastörizasyon sıcaklığı arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (247). Plastik kutuda süt ürünü kullanımının gerek pastörizasyonla gerekse bu ürünlerin sıcak olarak polikarbonat plastik kutulara konulması nedeniyle çocuklarda idrar BPA düzeylerini arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Konserve gıdalar en sık ve en yüksek BPA maruziyetine yol açan gıdalardır (241). Özellikle konserve ton balığı konservesinin yüksek miktarda BPA içerdiği bilinmektedir (249). Bu nedenle çalışmamızda çocukların konserve gıda tüketimi sorgulanırken ton balığı konservesi özellikle belirtilmiştir. Konserve gıda tüketenlerde idrar BPA düzeylerinin yüksek olması bu nedenle beklenen bir sonuçtur. Ancak konserve tüketen annelerin çocuklarında idrar BPA düzeylerini yüksek bulurken konserve gıda tükettiğini belirten çocuklarda böyle bir farkın olmamasının nedenini açıklayamadık. Çalışmamızın bu kısmının ankete dayalı olması, hatırlama faktörünün taraflılık oluşturması ve çalışmaya alınan olgu sayısının sınırlı olması bu durumun nedenleri olabilir.

Çocukların yaşları, cinsiyetleri, anne eğitim düzeyi, evde sigara içilme durumu, doğum haftası, doğum kilosuna, sadece anne sütü alma süresi, plastik saklama kaplarının bulaşık makinasında yıkanması, plastik saklama kaplarında sıcak yemek saklanması, çocukların teneke kutuda konserve tüketimi, çocukların teneke kutuda gazlı içecek tüketimi, çocukların UHT süt tüketimi, çocukların plastik kutuda süt ürünü tüketimi, çocukların cips, kraker tüketimi ile çocukların ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimleri kontrol altına alınarak riskli maruziyet yollarının etkilerine çoklu lineer regresyon analizi (STEPWISE) ile bakıldığında, sadece plastik su ısıtıcısı kullanmanın, olgu-kontrol grubundan bağımsız bir şekilde, idrar BPA/kreatinin düzeyini arttırdığı bulundu. Sıcaklığın BPA'nın plastiklerden gıda maddelerine geçişi arttırdığı bilinmektedir. Mikrodalga fırında veya klasik olarak ısıtılan polikarbonat şişelerden BPA geçişinin arttığı çeşitli çalışmalarla

gösterilmiştir (243,250). Literatür taramasında BPA ile plastik su ısıtıcısı arasında yapılmış bir çalışma bulamadık. Ancak pek çok elektrikli su ısıtıcısının BPA içeren materyallerden yapıldığını bilmekteyiz. Bu nedenle su ısıtma işlemi sırasında açığa çıkan ısının suya BPA geçişini hızlandığını, bu durumda çocuklarda idrar BPA düzeyini yükselttiğini düşünmekteyiz. Daha önce pek çok diğer zararlı etkilerinden söz edilen plastik su ısıtıcılarının kullanım oranlarının yüksekliği göz önüne alındığında, BPA maruziyeti için oldukça önemli bir kaynak olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak T1DM tanısıyla takip edilen çocukların idrar BPA/kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan anket sorgulaması ile gebelikte annenin konserve tüketmesi, şu anda çocuğun plastik kutuda süt ürünü tüketmesi ve evde plastik su ısıtıcısı kullanımı ile tüm çocuklarda idrar BPA/kreatinin düzeyleri artmış bulundu. Özellikle literatür taramalarında çok söz edilmeyen plastik su ısıtıcısı kullanımının önemli bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız çocuklarda tip I DM ile idrar BPA düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bu nedenle yapılacak olan yeni çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 5-18 yaş arası tip I DM tanısıyla takip edilmekte olan çocuklar ile aynı yaş grubunda olan, sağlıklı kontrol grubunun idrar BPA düzeyleri incelenmiş, her iki gruba BPA maruziyet yolları hakkında bilgi edinebilmek amacıyla anket uygulanmıştır. Araştırmanın sonuçları şunlardır:

1. T1DM grubunun idrar BPA düzeyleri kontrol grubunun düzeylerine göre yüksekti. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
2. Her iki grupta idrar BPA/kreatinin düzeyleri ile bazı özellikler arasındaki korelasyonlara bakıldığında sadece olgu grubunda, boy z skoru ve doğum kilosu ile anlamlı ters ilişki bulundu.
3. Çalışmada bulunan idrar BPA/kreatinin değerleri ile bu değerleri etkilediği düşünülen bazı sosyodemografik özellikler incelendiğinde, gruplar arasında ve grup içinde çocukların yaşları, cinsiyet, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, anne çalışma durumu ile istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.
4. Olgu ve kontrol grubu çocukların muhtemel çevresel BPA etkilenim yolları yaşamın ilk dönemini de kapsayacak şekilde anket yöntemi ile sorgulandı. Olgu ve kontrol gruplarında annelerin gebeliklerinde BPA'ya muhtemel maruz kalma yolları sıklıklarında (prenatal maruziyet) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
5. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların postnatal ve şimdiki muhtemel BPA etkilenim yolları sıklıkları incelendiğinde; T1DM tanılı çocukların UHT süt tüketim sıklığı ile evlerinde laminant parke kullanım sıklıkları kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak yüksekti. Diğer muhtemel maruziyet yollarının sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.
6. Annelerin gebeliklerinde BPA'ya muhtemel maruz kalma yolları (prenatal maruziyet) ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde olgu grubunda;
  - Gebeliğinde konserve gıda tüketen,
  - Gebeliğinde UHT süt tüketen,

- Gebeliğinde pet şişeden su tüketen annelerin çocuklarında, tüketmeyen annelerin çocuklarına göre idrar BPA/kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.
7. Annelerin gebeliklerinde BPA'ya muhtemel maruz kalma yolları (prenatal maruziyet) ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde her iki grupta da sadece gebeliğinde plastik su ısıtıcısı kullanan annelerin çocuklarında idrar BPA/kreatinin düzeyleri kullanmayanların çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
8. Annelerin gebeliklerinde BPA'ya muhtemel maruz kalma yolları (prenatal maruziyet) ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
9. Olgu ve kontrol gruplarında postnatal ve günümüzdeki BPA etkilenim yolları ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde olgu grubunda;
- Bebekliğinde emzik kullananlarda,
  - Mutfakta plastik saklama kabı kullanılan evlerde yaşayanlarda,
  - Mutfakta kullanılan plastik saklama kaplarında sıcak yemek saklanan evlerde yaşayanlarda,
  - Mutfakta kullanılan plastik saklama kaplarının bulaşık makinasında yıkanılan evlerde yaşayanlarda,
  - Mutfakta plastik su ısıtıcısı kullanılan evlerde yaşayanlarda,
  - Plastik kutuda süt ürünü tüketenlerde,
  - Ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketen çocuklarda tüketmeyenlere/kullanmayanlara göre idrar BPA/kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
10. Olgu ve kontrol gruplarında postnatal ve günümüzdeki BPA etkilenim yolları ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda muhtemel etkilenim yollarına maruz kalınması ile kalınmaması arasında idrar BPA/kreatinin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

- 11.** Olgu ve kontrol gruplarında postnatal ve günümüzdeki BPA etkilenim yolları ile idrar BPA/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde emzik kullanan çocukların idrar BPA/kreatinin düzeyleri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer etkilenim yolları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.
- 12.** İlk analizlerde önemli bulunan maruziyet faktörleri olan gebelikte konserve gıda tüketimi, gebelikte UHT süt tüketimi, gebelikte pet şişede su tüketimi, gebelikte plastik su ısıtıcısı kullanımı ile çocukluk döneminde emzik kullanımı, plastik saklama kabı kullanımı, plastik saklama kabı içinde sıcak yemek saklanması, plastik saklama kabının bulaşık makinesinde yıkanması, plastik su ısıtıcısı kullanmak, plastik bardakta sıcak içecek tüketmek, plastik kutuda süt ürünü tüketimi ve ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimi iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde gebelikte annenin konserve tüketmesi, şu anda plastik su ısıtıcısı kullanılması ve şu anda plastik kutuda süt ürünü kullanılmasının tüm çocuklarda idrar BPA/kreatinin düzeylerini etkileyerek arttırdığı bulundu.
- 13.** Çocukların yaşları, cinsiyetleri, anne eğitim düzeyi, evde sigara içilme durumu, doğum haftası, doğum kilosu, sadece anne sütü alma süresi, plastik saklama kaplarının bulaşık makinasında yıkanması, plastik saklama kaplarında sıcak yemek saklanması, çocukların teneke kutuda konserve tüketimi, çocukların teneke kutuda gazlı içecek tüketimi, çocukların UHT süt tüketimi, çocukların plastik kutuda süt ürünü tüketimi, çocukların cips, kraker tüketimi ile çocukların ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıda tüketimleri kontrol altına alınarak riskli maruziyet yollarının etkilerine çoklu lineer regresyon analizi (STEPWISE) ile bakıldığında, sadece plastik su ısıtıcısı kullanmanın, olgu-kontrol grubundan bağımsız bir şekilde, idrar BPA/kreatinin düzeyini arttırdığı bulundu.
- 14.** Ülkemizde Bisfenol-A gibi sık kullanılan kimyasalların belirli aralıklarla başta çocuklar olmak üzere tüm yaş gruplarında maruziyetlerinin



araştırılması, risk analizlerinin yapılması ve etkilerinin incelenmesi toplum sağlığı görevidir.

**15.** Her ne kadar ülkemizde kullanımı ve ithalatı yasaklanmış olsa da BPA konusunda, özellikle ucuz bebek ve çocuk ürünlerinin yapısında olabileceğinden, halkın bilinçlendirilmesi çok önemlidir.

**16.** Tüm plastik malzemelerde türünü gösteren işaretlere dikkat edilmelidir.

**17.** Bisfenol-A maruziyetinden korunmak için aşağıdaki önerilere dikkat etmek gereklidir:

- Plastik elektrikli su ısıtıcıları yerine cam veya çelik su ısıtıcıları tercih edilmelidir.
- Plastik yiyecek saklama kapları kullanılmamalı, kullanılmak zorunda kalınıyorsa da bu kaplar içerisinde sıcak yemek saklanmamalı, yemek ısıtılmamalı ve bu kaplar bulaşık makinesinde yıkanmamalıdır.
- Polikarbonat mutfak eşyası kullanılmamalıdır.
- BPA salınımı olabilecek kutularda (plastik malzeme ile kaplı metal kutular, polikarbonat veya BPA içeren 3,6,7 no'lu plastik kaplar) satılan gıdalardan kaçınılmalı, satın alınmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Güler Ç. Çocuk, çevre ve çevre kirliliği. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2008;30:279-362.
2. Yurdakök K. Çevre ve Çocuk Sağlığı: Genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2003;26: 595-610.
3. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2): 233-9.
4. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-66.
5. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-86.
6. Zhao Z, Sun C, Wang C, Li P, Wang W, Ye J, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):947-53.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373(9680):2027-33.
8. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012;120(6):779-89.
9. Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(37):4187-91.
10. Tai X, Chen Y. Urinary bisphenol A concentrations positively associated with glycosylated hemoglobin and other indicators of diabetes in Canadian men. *Environ Res*. 2016;147:172-8.
11. Aekplakorn W, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B. Relationship of serum bisphenol A with diabetes in the Thai population, National Health Examination Survey IV, 2009. *J Diabetes*. 2015;7(2):240-9.
12. Bodin J, Bølling AK, Samuelsen M, Becher R, Løvik M, Nygaard UC. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35:349-58.
13. Bodin J, Bølling AK, Becher R, Kuper F, Løvik M, Nygaard UC. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol Sci*. 2014;137(2):311-23.
14. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal Á. Prenatal Exposure to BPA and Offspring Outcomes: The Diabetogenic Behavior of BPA. *Dose Response*. 2015;13(2):1559325815590395.

15. Yurino H, Ishikawa S, Sato T, Akadegawa K, Ito T, Ueha S, et al. Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicol Sci.* 2004;81(1):139-47.
16. Qiu W, Shen Y, Pan C, Liu S, Wu M, Yang M, et al. The potential immune modulatory effect of chronic bisphenol A exposure on gene regulation in male medaka (*Oryzias latipes*) liver. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016;130:146-54.
17. Jochmanová I, Lazúrová Z, Rudnay M, Bačová I, Mareková M, Lazúrová I. Environmental estrogen bisphenol A and autoimmunity. *Lupus.* 2015;24(4-5):392-9.
18. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus in Children. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
19. Morales AE, She JX, Schatz DA. Genetics of Type 1 Diabetes. Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
20. She JX, Marron MP. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol.* 1998;10:682-9.
21. Norris AW, Wolfsdorf JL. Diabetes Mellitus. Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage M.O, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology.* 5th ed. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005.
22. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
23. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:1553-78.
24. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care.* 1999;22:345-54.
25. Writing group for the SEARCH for diabetes in youth study group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007;297:2716-26.
26. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23:1516-26.
27. Vurallı D, Kandemir N. Tip 1 Diabetes Mellitus. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T, editörler. *Temel Çocuk Endokrinoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013.
28. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000;23:381-9.
29. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri.* 2007;5:1-10.
30. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet.* 2000;11:873-6.

31. Bell RA, Mayer-Davis E, Beyer JW, D'Agostino RB Jr, Lawrence JM, Linder B, et al. Diabetes in non-Hispanic white youth. Prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabet Care*. 2009;32 (Suppl 2):S102-11.
32. Kandemir N, Acikgoz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr*. 1994;36(3):191-5.
33. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221-9
34. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2002;2:347-53.
35. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia*. 1998; 41:1151-6.
36. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays*. 1999;21:164-74.
37. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:69-89.
38. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:279-91.
39. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev*. 1998;14:111-28.
40. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA, et al. HLA- DQB1\*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes*. 1995;44:608-13.
41. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:125-36.
42. Sanjeevi CB, Landin-Olsson M, Kockum I, Dahlquist G, Lernmark A. Effects of the second HLA-DQ haplotype on the association with childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Tissue Antigens*. 1995;45:148-52.
43. Long SA, Walker MR, Rieck M, James E, Kwok WW, Sanda S, et al. Functional islet-specific Treg can be generated from CD4+CD25- T cells of healthy and type 1 diabetic subjects. *Eur J Immunol*. 2009;39:612-20.
44. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*. 1994;371(6493):130-6.
45. Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for

- independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6257-65.
46. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
  47. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia.* 2001;44:B3-8.
  48. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a trans migratory population. *BMJ.* 1992;18:1020-2.
  49. Villasenor J, Benoist C, Mathis D. AIRE and APECED: molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2005;204:156-64.
  50. Wildin RS, Ramsdell SF, Peake J, Faravelli F, Casanova JL. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet.* 2001;27:18-20.
  51. Böber E, Dünder B, Büyükgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:435-41.
  52. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes.* 2006;7:101-7.
  53. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest.* 1994; 93:2403-7.
  54. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Chase HP, et al. Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 1996;9:379-83.
  55. Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczwara K, Krause S, Grallert H, et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologica.* 2009;52:1881-8.
  56. Bach JF, The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002; 347(12): 911-20.
  57. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjöblad S, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20:429-37.
  58. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC, et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985; 7:170-6.
  59. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 350(14): 1398-404.
  60. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care.* 1994;17:13-9.

61. Pietropaolo M, Castano L, Babu S, Buelow R, Kuo YL, Martin S, et al. Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *J Clin Invest*. 1993;92:359-71.
62. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu Liping, Hoffman M, Chase HP, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA*. 1996;28:609-14.
63. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. 1999;48:2145-9.
64. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;290(13):1713-20.
65. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1128-34.
66. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
67. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2003; 417:77-80.
68. The EURODIAB Sub study 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:51-4.
69. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997; 40(5): 550-6.
70. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci*. 1989;297:174-5.
71. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22:359-70.
72. Lintelmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A. Endocrine disruptors in the environment. *Pure Appl Chem*. 2003;75:631-81
73. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
74. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34.

75. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U. S. adults. *Diabetes Care*. 2010;33(1):95-7.
76. Hemminki K, et al., Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009;52(9):1820-8.
77. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *JPEM*. 2000;13Suppl 6:1385-94.
78. Çok İ. Endokrin Bozucular: Genel Özellikler ve Yaklaşım. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T, editörler. *Temel Çocuk Endokrinoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013.
79. Pitot HC, Dragan YP. Chemical Carcinogenesis. Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2001.
80. Mendes JJA. The endocrine disrupters: a major medical challenge *Food Chem Toxicol*. 2002;40:781-8.
81. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293-342
82. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Persp*. 1993;101:378-84.
83. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best. Practice&Research Clin Endocrinol Metabol*. 2002;16:105-21.
84. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP, Davis BJ, Gorski J, Gray LE, et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect*. 1999;107:613-8.
85. Lee MM. Endocrine Disrupters. *Ped Endocrinol Rev*. 2007;5:109-18.
86. Potashnik G, Ben Aderet N, Israeli R, Yanai-Inbar I, Sober I. Suppressive effect of 1, 2- dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril*. 1978;30: 444-447.
87. Aoki Y. Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters what we have learned from Yusho disease. *Environ Res*. 2001;86:2-11.
88. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environ Health Perspect*. 2009;117(6):910-5.
89. Moral R, Wang R, Russo IH, Mailo DA, Lamartiniere CA, Russo J. The plasticizer butyl benzyl phthalate induces genomic changes in rat mammary gland after neonatal/prepubertal exposure. *BMC Genomics*. 2007;8:453.
90. Bolton JL, Thatcher GRJ. Potential Mechanisms of Estrogen Quinone Carcinogenesis. *Chem Res Toxicol*. 2007;21(1):93-101.

91. Morgan M, Deoraj A, Quentin F, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;457:89-102.
92. Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *EMBO Rep*. 2011;12(7):620-2.
93. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(1): 23-5.
94. Walker DM, Gore AC. Epigenetic Impacts of Endocrine Disruptors in the Brain. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:1-26.
95. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23(6 Suppl):588S-595S.
96. Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect*. 2007;115(Suppl 1):98-105.
97. vom Saal FS., Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. 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. *Reprod Toxicol*. 2007;24(2):131-8.
98. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005;308(5727):1466-9.
99. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. 2004;56:311-7.
100. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):59-72.
101. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.
102. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(5):599-611.
103. Kim S, Park J, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, et al. Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in cord blood serum and bloodspot of the newborn infants of Korea. *PloS One*. 2015; 10(5):e0125213.
104. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl*. 2008; 31(2):201-8.
105. Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)*. 2010; 9(3):206-17.
106. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(11):1585-94.



107. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(4):709-14.
108. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011;93(1):34-50.
109. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135-62.
110. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-10.
111. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(6):346-53.
112. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, et al. Health effects of dioxin exposure: A 20-year mortality study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:1031-44.
113. Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*. 1997;8:252-8.
114. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*. 2009;30:75-95.
115. Durmaz E, Koçer Giray B. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013;56:192-9.
116. Dekker M. Bisphenol A. Mcketta JJ, editor. *Encyclopedia of Chemical Processing and Design*. New York: 1977.
117. European Chemicals Bureau, European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). EINECS No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, ECB, 2003.
118. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006;147:S56-69.
119. Ellialtı E. Egzojen Obesitesi Olan Çocuklarda Bisfenol A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol A Düzeyleri [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2011.
120. Allen DT. Evaluating environmental fate: approaches based on chemical structure. Allen,DT, Shonnard DR, editors. *Green Engineering*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2002.
121. Fromme H, Kuchler T, Otto T, Pilz K, Müller J, Wenzel A. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Res*. 2002; 36:1429-38.

122. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Toxics Release Inventory (TRI). Explorer Report [Internet]. [Erişim tarihi: 13 Ocak 2016]. Erişim adresi: [https://iaspub.epa.gov/triexplorer/tri\\_release.maps](https://iaspub.epa.gov/triexplorer/tri_release.maps)
123. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212:481–91.
124. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: The Generation R study. *Environ Res*. 2008;108:260-7.
125. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufik J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol*. 2007;24:259-64.
126. Vandenberg LN, Chauhoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1055-70.
127. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr*. 2004;18(8):501-7.
128. Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, Nozawa R. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*. 2007;66(6):1160-4.
129. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008;116:39-44.
130. Bishop PL. *Pollution Prevention: Fundamentals and Practice*. Boston, Mass: McGraw-Hill. 2000.
131. US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. September 2008 NIH Publication No. 08-5994.
132. Von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbühler K. Bisphenol A: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Anal*. 2010;30:473–87.
133. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res*. 2007;103:9-20.
134. Vom Saal FS, Hughes, C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2005;113:926–33.
135. European Chemicals Bureau European Union Risk Assessment Report: 4,4-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Ispra, Italy: European Commission 2003.

136. Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H. Daily urinary excretion of bisphenol A. *Environ Health Prevent Med.* 2004;9:22–6.
137. Vom Saal FS, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV. Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public. *Toxicology.* 2005;212:244–52.
138. Mountfort KA, Kelly J, Jickells SM, Castle L. Investigations into the potential degradation of polycarbonate baby bottles during sterilisation with consequent release of bisphenol A. *Food Addit and Contam.* 1997;14:737–40.
139. Biles JE, Mcneal TP, Begley TH, Hollifield HC. Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact. *Plastics and Migration to Food Simulating Liquids. J. Agric. Food Chem.* 1997;45:3541–4.
140. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol A: An Estrogenic Substance is released from Polycarbonate Flasks during Autoclaving. *Endocrin.* 1993;132:2279–86.
141. Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Addit Conta.* 2001;18:69–75.
142. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *J Health Sci.* 2002;48:331–4.
143. Berkner S, Streck, G, Herrmann, R. Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples. *Chemosphere.* 2004;54:575–84.
144. Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun, G, Yau, A. Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples, *J. AirWaste Manage Assoc.* 2001;51:499–513.
145. Wilson NK, Chuang JC, Lyu, C. Levels of persistent pollutants in several child day care centers. *J Exposure Anal Environ Epidemiol.* 2001;11:449–58.
146. Matsumoto H, Adachi, S, Suzuki, Y. Bisphenol-A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and its concentration changes over 6 months. *Arch Environ Cintam Toxicol.* 2005;48:459–66.
147. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2011;119:131–7.
148. U.S. National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. [Erişim tarihi: 20.08.2016]. Erişim adresi: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>.
149. Hormann AM, Vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, et al. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS One.* 2014; 9(10):e110509.

150. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect.* 2009;117:639-44.
151. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SCJ, Fennell TR. Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;168:225-34.
152. National Toxicology Program (NTP). U.S. Department of Health and Human Services. Center For The Evaluation of Risks to Human Reproduction. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. [Internet] September 2008. NIH Publication No. 08-5994, 2008. [Erişim Tarihi: 03.04.2016]. Erişim adresi: [http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR\\_notices/state\\_listing/data\\_callin/pdf/NTP\\_CERHR\\_0908\\_bisphenolA.pdf](http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/state_listing/data_callin/pdf/NTP_CERHR_0908_bisphenolA.pdf).
153. Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect.* 2011;119:983-8.
154. Verner M, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol a and nonylphenol in rats. *Xenobiotica.* 2009;40:83-92.
155. Ginsberg G, Deborah C, Rice G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environ Health Perspec.* 2009;117:1639-43.
156. Dodds E.C, Lawson W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature.* 1936;137:996.
157. Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portier CJ, et al. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;143:205-12.
158. Kuiper GGJ, Lemmen G, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998;139:4252-63.
159. Tong W, Perkins R, Xing L, Welsh WJ, Sheehan DM. QSAR models for binding of estrogenic compounds to estrogen receptor alpha and beta subtypes. *Endocrinology.* 1997;138:4022-25.
160. Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta. *J Biol Chem.* 2000;275(46):35986-93.
161. Hiroi BH, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential interactions of bisphenol A and 17beta-estradiol with estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta. *Endocr J.* 1999;46(6):773-8.
162. Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O, Ishikawa T, Osuga Y, Fujiwara T, et al. The Activity of Bisphenol A Depends on Bisphenol A Depends on Both the Estrogens Receptor Subtype and the Cell Type. *Endocr J.* 2002;49(4):465-71.

163. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2007;24:178-98.
164. ECB. European Chemicals Bureau, European union risk assessment report 4,4'-isopropylidenediphenol(bisphenol-A). Office for Official Publications of the European Communities 2003. Einesc No: 201-245-8.
165. Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ, et al. An updated weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(5):387-457.
166. Gray GM, Cohen JT, Cunha G, Hughes C, McConnell EE, Rhomberg L, et al. Weight of the evidence evaluation of low-dose reproductive and development effects of bisphenol A. *Hum Ecol Risk Assess.* 2004;10:875-921.
167. Sheehan DM. Activity of environmentally relevant low doses of endocrine disruptors and the bisphenol A controversy: initial results confirmed. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;224:57-60.
168. vom Saal FS, Richter CA, Ruhlen RR, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV. The importance of appropriate controls, animal feed, and animal models in interpreting results from low-dose studies of bisphenol A. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2005;73:140-5.
169. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2002;68:121-46.
170. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranth C. The environmental estrogen bisphenol-A inhibits estrogen-induced hippocampal synaptogenesis. *Environ Health Perspect.* 2005;113:675-79.
171. Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst2. *Environ Health Perspect.* 2002;110:397-402.
172. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Hornung R, Xu Y, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6):916-20.
173. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA.* 2012;308(11):1113-21.
174. Mikołajewska K, Stragierowicz J, Gromadzińska J. Bisphenol-A: Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *Int J Occup Med Environ Health.* 2015;28(2):209-41.
175. Galloway T, Cipelli R, Guralnick J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI Adult Population Study. *Environ Health Perspect.* 2010; 118:1603-8.

176. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol*. 2010; 44:1458-63.
177. Mendiola J, Jorgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect*. 2010; 118:1286-91.
178. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, Wu T, et al. Relationship between urine bisphenol-A (BPA) level and declining male sexual function. *J Androl*. 2010;31:500-6.
179. Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod*. 2010;25:519-27.
180. Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals, *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;224:61-8.
181. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1945-52.
182. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005; 146:607-12.
183. Kashiwagi K, Furuno N, Kitamura S. Disruption of thyroid hormone function by environmental pollutants. *J Health Sci*. 2009; 55:147-60.
184. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect*. 2011; 119:1396-402.
185. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:223-7.
186. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304:63-8.
187. Soriano S, Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, et al. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor  $\beta$ . *PLoS One*. 2012;7:e311109.
188. Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E, Amaral ME, Cederroth CR, Nef S, et al. Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One*. 2012;7: e33814.
189. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, García-García E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl*. 2008;31:194-200.

190. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*. 2006;114:106-12.
191. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1243-50.
192. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, Mori C. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol*. 2004;141:209-14.
193. Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, et al. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res*. 2002;43:676-84.
194. Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci*. 2005;84:319-27.
195. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1642-7.
196. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304:49-54.
197. 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.
198. Jonathan NB. Bisphenol A and endocrin system. *Environmental Health Perspective* 2008; 28:124-9.
199. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*. 2007;24:199-224.
200. Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, Lubahn DB. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;178(1-2):147-54.
201. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquie M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One*. 2008;3(4):e2069.
202. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, et al. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia*. 2006; 49(3):588-97.
203. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):118-26.

204. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3822-6.
205. Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK. Urinary bisphenol A and type-2 diabetes in U.S. adults: data from NHANES 2003-2008. *PLoS One.* 2011;6:e26868.
206. Ning G, Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults: a cross-sectional analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155:368-74.
207. Soriano S, Ripoll C, Alonso-Magdalena P, Fuentes E, Quesada I, Nadal A et al. Effects of Bisphenol A on ion channels: Experimental evidence and molecular mechanisms. *Steroids.* 2016;111:12-20.
208. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia.* 2006;49:20-4.
209. World Health Organization. Child Growth Standards [Internet]. BMI for age. [Erişim tarihi: 03.12.2016]. Erişim adresi: [http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/)
210. Yang M, Kim SY, Lee SM, Chang SS, Kawamoto T, Jang JY, et al. Biological monitoring of bisphenol a in a Korean population. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2003;44:546-51.
211. Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wächter H. Simultaneous determination of neopterin and creatinine in serum with solid phase extraction and on-line elution liquid chromatography. *Clin Chem.* 1987;33:2028-33.
212. Wong KO, Leo LW, Seah HL. Dietary exposure assessment of infants to bisphenol A from the use of polycarbonate baby milk bottles. *Food Addit Contam.* 2005;22:280-8.
213. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, et al. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect.* 2007;115:116-21.
214. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, et al. Environmental exposures and puberty in inner city girls. *Environ Res.* 2008;107:393-400.
215. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008;116:1092-7.
216. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, et al. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1039-46.
217. Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *CMAJ.* 2011;183:1265-70.
218. Li X, Ying GG, Zhao JL, Chen ZF, Lai HJ, Su HC. 4-Nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the



- effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environ Int.* 2013;52:81-6.
- 219.** Hoepner LA, Whyatt RM, Just AC, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. Urinary concentrations of bisphenol A in an urban minority birth cohort in New York City, prenatal through age 7 years. *Environ Res.* 2013;122:38-44.
- 220.** Ha M, Kwon HJ, Leem JH, Kim HC, Lee KJ, Park I, et al. Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C): survey design and pilot study results on selected exposure biomarkers. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217:260-70.
- 221.** Perez-Lobato R, Mustieles V, Calvente I, Jimenez-Diaz I, Ramos R, Caballero-Casero N, et al. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children. *Neurotoxicology.* 2016;53:12-9.
- 222.** World Health Organization. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015 [İnternet]. 2015 [Erişim tarihi 19 Haziran 2017]. Erişim adresi: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf)
- 223.** CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2017 [İnternet]. 2017 [Erişim tarihi 10 Temmuz 2017]. Erişim adresi: [https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Volume1\\_Jan2017.pdf](https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2017.pdf)
- 224.** Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr., Lee DH et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33:378-455.
- 225.** Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013;42:132-55.
- 226.** EFSA. Scientific opinion on bisphenol A (2015) [İnternet]. 2015 [Erişim tarihi 11 Temmuz 2017]. Erişim adresi: [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/factsheet\\_bpa150121.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheet_bpa150121.pdf)
- 227.** Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):983-8.
- 228.** Durmaz E, Aşçı A, Erkekoğlu P, Akçurin S, Gümüsel BK, Bircan I. Urinary bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(1):16-21.
- 229.** Battal D. Mersin İlinde Yaşayan Bireylerdeki Bisfenol A Düzeyinin Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2012.
- 230.** Rancière F, Lyons JG, Loh VH, Botton J, Galloway T, Wang T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environ Health.* 2015;14:46. doi: 10.1186/s12940-015-0036-5.

231. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291:76-8.
232. Park JH, Hwang MS, Ko A, Jeong DH, Lee JM, Moon G, et al. Risk assessment based on urinary bisphenol A levels in the general Korean population. *Environ Res.* 2016;150: 606-15.
233. Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Müller J, et al. GerESIV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212: 685–92.
234. McGuinn LA, Ghazarian AA, Joseph Su L, Ellison GL. Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: evidence from NHANES 2003-2010. *Environ Res.* 2015;136:381-6.
235. Menale C, Grandone A, Nicolucci C, Cirillo G, Crispi S, Di Sessa A, et al. Bisphenol A is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children. *Pediatr Obes.* 2016. doi: 10.1111/ijpo.12154. [Epub ahead of print]
236. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2016;59(1):1-7.
237. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol.* 2008;28(4):258-63.
238. Schonfelder G, Flick B, Mayr E, Talsness C, Paul M, Chahoud I. In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina. *Neoplasia.* 2002;4(2): 98-102.
239. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(32):13056-61.
240. Kruger T, Long M, Bonfeld-Jorgensen EC. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology.* 2008;246:112-23.
241. Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int.* 2014;64:83-90.
242. Cooper JE, Kendig EL, Belcher SM. Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminum and stainless-steel water bottles. *Chemosphere.* 2011;85:943–7.
243. Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam.* 2003;20:684-9.
244. Nam SH, Seo YM, Kim MG. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere.* 2010;79(9):949-52.

245. Kloukos D, Pandis N, Eliades T. In vivo bisphenol-a release from dental pit and fissure sealants: a systematic review. *J Dent.* 2013;41(8):659-67.
246. Cwiek-Ludwicka K. Bisphenol A (BPA) in food contact materials-new scientific opinion from EFSA regarding public health risk. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(4):299-307.
247. Michalowicz J. Bisphenol A sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(2):738-58.
248. Mercea P. Physicochemical Processes Involved in Migration of Bisphenol A from Polycarbonate. *J Appl Polym Sci.* 2009;112:579-93.
249. Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Bisphenol A in canned food products from Canadian markets. *J Food Prot.* 2010;73:1085–9.
250. Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(21-22):1285-91.



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 708

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 24.06.2015 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2015/13  
**Proje No** : GO 15/147 (Değerlendirme Tarihi: 18.02.2015)  
**Karar No** : GO 15/147 - 08

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK'ün sorumlu araştırmacı olduğu Uzm. Dr. Osman Tolga İNCE'nin tezi olan, GO 15/147 kayıt numaralı ve "Tip I Diyabetli Çocuklarda Bisfenol-A Maruziyeti ve İdrar Bisfenol-A Düzeyleri" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)       | 9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)         |
| 2. Prof. Dr. Nüket Ornek Buken (Üye)      | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)      |
| İZİNLİ                                    | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)      |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)       | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)     |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)     | İZİNLİ                                   |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)        | 13 Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)             |
| İZİNLİ                                    | 14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)   | İZİNLİ                                   |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)             | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye)              |
| 8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |  |

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SOSYAL PEDIATRİ AD. ÇEVRESEL ETKİLENİM ANKETİ**

**Tarih:**

1. Adı-soyadı:
2. Yaş (Doğum Tarihiniz):
3. Doğum Yeri: Doğum şekli: C/S NSVY
4. Tanı (varsa diğer tanımlar; astım...):
5. Vücut Ağırlığı: Boy: VKİ:
6. Kaçınıcı çocuk:
7. Varsa kardeş sayısı, yaşları, cinsiyetleri, hastalık?:

**8. Anne Eğitim Durumu?**

- okur-yazar değil  Okuryazar  ilkokul mezunu  ortaokul mezunu  
 lise mezunu  üniversite mezunu  Master-doktora

**9. Baba Eğitim Durumu?**

- okur-yazar değil  Okuryazar  ilkokul mezunu  ortaokul mezunu  
 lise mezunu  üniversite mezunu  Master-doktora

**10. Anne Çalışma Durumu [hayatı boyunca hangi işlerde ve ne kadar süre ile çalıştığını ve işyeri niteliğini (ör. Tütün fabrikası, tuhafıye vs) yazınız]:**

**11. Baba Çalışma Durumu [hayatı boyunca hangi işlerde ve ne kadar süre ile çalıştığınızı ve işyeri niteliğini (ör. Tütün fabrikası, tuhafıye vs) yazınız]:**

12. Evinizin aylık geliri ne kadardır?

- a. 1000 TL'den az  
b. 1000-2000 TL

- c. 2000-3000 TL  
d. 3000 TL'den fazla

**DOĞUM ÖNCESİ** (Anneye sorulacak)

13. Gebeliğiniz boyunca ilaç kullandınız mı? a. Evet:..... b. Hayır
14. Gebeliğiniz boyunca sigara içtiniz mi? a. Evet, sayı/gün..... b. Hayır
15. Anomalili çocuk doğum/düşük öykünüz a. Evet b. Hayır
16. Endometriozis/ memede fibroadenom a. Evet b. Hayır
17. Hipo/hiper tiroidi a. Evet b. Hayır
18. Diş dolgusu yaptıрма öyküsü a. Evet b. Hayır

19. Gebeliğiniz boyunca aşağıdaki yiyecekleri tüketir miydiniz?

- a. Teneke kutuda yiyecek (Konserve, Ton balığı vb) [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- b. Teneke kutudan içecek (Gazlı içecek, meyve suyu) [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- c. Uzun ömürlü kutu sütü [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- d. Plastik kutuda (hazır) yoğurt [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- e. Plastik kutuda süt & ayran [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- f. Plastik şişede gazlı içecek & meyve suyu [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- g. Hazır, plastik ambalajlı, ısıtılarak tüketilen gıdalar [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- h. Pet şişede su [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- i. Plastik bardakta sıcak içecek (çay, kahve vb) [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır
- j. Plastik su ısıtıcısı (kettle) kullanır mıydınız? [ ]Evet (sıklık)..... [ ] Hayır

20. Gebeliğinizi geçirdiğiniz ev yakınında trafo, sanayi tesisi, çöplük vb var mıydı?

- a. Evet; ne varsa yazılacak..... b. Hayır

**DOĞUM VE DOĞUM SONRASI**

21. Doğum kilosu..... haftası.....

22. Doğum sonrası problem?	Evet (Süre)	Hayır
• YD Yoğun Bakım'da yatış hikâyesi		
• Solunum cihazına bağlanma hikâyesi		
• Damardan sıvı alma hikâyesi		

**23. Çocuğunuzun beslenme şekli**

- a. Anne sütü toplam alma süresi..... Sadece anne sütü kaç ay aldı.....
- b. Formül mama alma: ( )Evet:süresi..... ( )Hayır
- c. Teneke kutuda mama tüketimi ( )Evet:süresi..... ( )Hayır
- d. Ek gıdalara geçiş zamanı.....

**24. Biberon kullanımı** var; süre (hf, ay)..... yok

**Türü:** [ ]Cam [ ] plastik [ ] Bpa free

**25. Emzik kullanımı** var; süre (hf, ay)..... yok

**26. Plastik su içme kabı kullanımı** var; süre (hf, ay)..... yok

**27. Plastik oyuncak kullanımı** var; süre (hf, ay)..... yok

**28. Diş kaşıma oyuncacı (plastik)** var; süre (hf, ay)..... yok

**29. Hazır, paketlenmiş (mama/meyve püresi vb)** var; süre (hf, ay)..... yok

**30. İnmemiş testis öyküsü** var yok

(Kardeşlerde varsa belirt)

**31. Hipospadias öyküsü** var yok

(Kardeşlerde varsa belirt)

---

**32. Yaşadığınız evin tipi (Varsa önceki evler de yazılacak)**

- a. Apartman dairesi c. Gecekondu
- b. Müstakil ev d. Diğer.....

**33. Evinizin yakınında (Varsa önceki evler de yazılacak)**

- a. Sanayi sitesi, fabrika (türü)(varsa tahmini uzaklık) c. Çöplük (varsa tahmini uzaklık)
- b. Nehir, çay(varsa tahmini uzaklık) d. Trafo (varsa tahmini uzaklık)

**34. Evinizde içme suyu olarak ne kullanıyorsunuz?**

- a. Çeşme suyu c. Plastik pet şişe; süre.....
- b. Damacana; süre.....

**35. Yaşadığınız evin pencereleri**

- a. PVC (kaç yıldır?) b. Alüminyum(kaç yıldır?) c. Ahşap(kaç yıldır?)

36. Yaşadığınız evde laminant parke var mı?

a. Evet; (süre).....

b. Hayır

37. Yaşadığınız evde sigara içiliyor mu?

a. Evet (miktar/gün:.....)

b. Hayır

38. Genel olarak mutfak alışkanlıklarınızı düşündüğünüzde;

a. Plastik bardak / saklama kabı kullanır mısınız?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

b. Sıcak yemekleri plastik saklama kaplarında saklar mısınız?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

c. Plastik tabak/çatal/kaşık kullanır mısınız?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

d. Plastik mutfak eşyalarını bulaşık makinesinde yıkar mısınız?

[ ]Evet

[ ] Hayır

e. Plastik su ısıtıcısı (kettle) kullanır mısınız?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

39. Genel olarak ÇOCUĞUNUZUN beslenme alışkanlıklarını düşündüğünüzde

a. Teneke kutuda yiyecek (Konserve, Ton balığı vb) tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

b. Teneke kutudan içecek (Gazlı içecek, meyve suyu) tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

c. Plastik bardakta sıcak içecek (çay, kahve) tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

d. Uzun ömürlü kutu sütü tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

e. Plastik kutuda (hazır) yoğurt tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

f. Plastik kutuda süt / ayran tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

g. Ambalajlı gıda (cips, kraker vb) tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır

h. Hazır, ısıtılarak tüketilen ambalajlı gıda (tavuk vb) tüketir mi?

[ ]Evet (sıklık).....

[ ] Hayır



# ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Osman Tolga İnce

**Doğum Tarihi:** 12 Nisan 1974

**Öğrenim Durumu:**

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans-Y Lisans	Tıp Fakültesi (İngilizce)	Hacettepe Üniversitesi	1990-1998
Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi	1999-2004
Doktora	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Anabilim Dalı / Sosyal Pediatri Doktora Programı	Hacettepe Üniversitesi	2007-

**Tıpta Uzmanlık Tezlerinin Başlıkları (özetleri ekte) ve Danışmanları:**

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi*

"1976-2002 Yılları arasında HÜTF İ. Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapılan otopsilerde saptanan konjenital kalp hastalığı insidansı, dağılımı ve ekstrakardiak malformasyonlarla ilişkisi"

**Danışman:** Doç. Dr. Şafak Güçer

*Sosyal Pediatri Doktora Tezi*

"Tip 1 diyabetli çocuklarda Bisfenol-A maruziyeti ve idrar Bisfenol-A düzeyleri" (devam etmekte)

**Danışman:** Prof. Dr. Kadriye Yurdakök

**Görevler:**

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Arş.Gör.Dr.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1999-2004
Uzman Doktor	Özel Çağ Hastanesi / Ankara	2004-2005
Tabip Asteğmen	Çiğiltepe B tipi Askeri Dispanseri / Ankara	2005-2006
Doktora Araştırma Görevlisi (Uzman Doktor)	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri Anabilim Dalı	2007-2013
Başasistan	T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2013-2016
Yardımcı Doçent	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı	2016-

**Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri: -**

**Yönetilen Doktora Tezleri/Sanatta Yeterlik Çalışmaları: -**

**Projelerde Yaptığı Görevler:**

1. Sağlık Çalışanları İçin CRED-PRO Çocuk Hakları Müfredatı hazırlanması projesi. ICC (Uluslararası Çocuk Merkezi), 2010-2012.
2. Immunogenicity and Safety of AVAXIM 80U-Pediatric Administered Alone or Concomitantly with TRIMOVAX in 12-13 Months old Healthy Hepatitis A Seronegative Turkish Children (12-13 aylık sağlıklı, Hepatit A seronegatif Türk çocuklarına tek başına veya TRIMOVAX™ ile birlikte uygulanan AVAXIM™ 80U-Pediatric aşısının immünojenitesi ve güvenliliği). **Yardımcı Araştırmacı.** 2007–2009.
3. Çocuk Haklarının İzlenmesi ve Raporlanması Projesi. ICC (Uluslararası Çocuk Merkezi) 2007–2008.

**İdari Görevler : -**

**Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:**

1. Türk Tabipler Birliği
2. Türk Milli Pediatri Derneği
3. Türk Pediatri Kurumu

4. Sosyal Pediatri Derneği
5. International Society for Social Pediatrics and Child Health
6. TÜBİTAK-Araştırmacı Bilgi Sistemi(ARBİS)

**Ödüller:-**

**Son iki yılda verdiği lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler** (Açılmışsa, yaz döneminde verilen dersler de tabloya ilave edilecektir):

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2014-2015	Güz	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem IV Pediatri Stajı Propedötik eğitim <sup>1</sup>	2	6	10
		Sağlam Çocuk İzlemi <sup>1</sup>	1	-	30
		Baş-Boyun Muayenesi <sup>1</sup>	1	-	30
	İlkbahar	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem IV Pediatri Stajı Propedötik eğitim <sup>1</sup>	2	6	10
		Sağlam Çocuk İzlemi <sup>1</sup>	1	-	30
		Baş-Boyun Muayenesi <sup>1</sup>	1	-	30
2015-2016	Güz	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem IV Pediatri Stajı Propedötik eğitim <sup>1</sup>	2	6	10
		Baş-Boyun Muayenesi <sup>1</sup>	1	-	30
		Sağlam Çocuk İzlemi <sup>1</sup>	1	-	30
		Aşılama <sup>1</sup>	1	-	
		İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III "Aşılama" dersi <sup>2</sup>	1	-	90

<sup>1</sup>Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem IV Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Staj grubu öğrencilerine verilen dersler (Staj süresi 2 ay, yılda 4 grup). Propedötik eğitim için her staj grubu kendi içinde bölümlere ayrılır ve her gruba 2 saat olacak şekilde yapılır. Hasta başı pratik uygulama ise her stajda ilgili öğrenci grubu ile hafta içi üç gün, 2 saat/gün yapılır.

<sup>2</sup>Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Staj grubu öğrencilerine verilen dersler (Staj süresi 2 ay, yılda 1 grup).

## ESERLER

### **A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

- A1.** Cengiz AB, Kanra G, Çağlar M, Kara A, Güçer Ş, **İnce T**. "Fatal necrotizing pneumonia caused by group A Streptococcus", Journal of Paediatrics and Child Health 2004; 40(1-2): 69-71. DOI:10.1111/j.1440-1754.2004.00296.x. **SCI**
- A2.** Güçer Ş, **İnce T**, Kale G, Akçören Z, Özkutlu S, Talim B, Çağlar M. "Noncardiac malformations in congenital heart disease: A retrospective analysis of 305 pediatric autopsies", Turkish Journal of Pediatrics 2005; 47(2): 159-166. **SCI-Expanded**
- A3.** **İnce OT**, Yalçın SS, Yurdakök K, Özmert EN. "Hepatitis A seroprevalence among infants aged 12 months in Ankara", Turkish Journal of Pediatrics 2011; 53(1): 114-116. **SCI-Expanded**
- A4.** Özmert EN, **İnce T**, Pektaş A, Özdemir R, Üçkardeş Y. "Behavioral correlates of television viewing in young adolescents in Turkey", Indian Pediatrics 2011; 48(3): 229-231. **SCI-Expanded**
- A5.** Özmert EN, **İnce OT**, Örün E, Yalçın S, Yurdakök K, Gür D. "Clinical characteristics and antibiotic resistance of Shigella gastroenteritis in Ankara, Turkey between 2003 and 2009, and comparison with previous reports", International Journal of Infectious Diseases 2011; 15(12): 849-853. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.08.008 **SCI-Expanded**
- A6.** **İnce OT**, Yalçın SS, Yurdakök K, Özmert EN, Aydın A, Barış Z, Gür D. "Salmonella gastroenteritis in children (clinical characteristics and antibiotic susceptibility): comparison of the years 1995-2001 and 2002-2008", Turkish Journal of Pediatrics 2012; 54(5): 465-473. **SCI-Expanded**
- A7.** Yurdakök K, Bakır M, **İnce T**, Yalçın S, Özmert E, Soysal A, Pehlivan T, Rasuli A. "Immunogenicity and Safety of an Inactivated Hepatitis A Vaccine Given with Measles-Mumps-Rubella Vaccine to 12-13 Month Old Turkish Children", Journal of Vaccines and Vaccination 2012; 3:146. DOI:10.4172/2157- 7560.1000146 **Yabancı Hakemli Dergi (4.8 puan)**
- A8.** Kanık A, Eliaçık K, **İnce T**, Bayol U, Helvacı M. "Cervical lymphadenitis due to nodular fasciitis in a child", Journal of Nepal Paediatric Society 2014; 34: 141-143. <http://dx.doi.org/10.3126/jnps.v34i2.9548> **Yabancı Hakemli Dergi**
- A9.** Özdemir DF, Yalçın SS, Akgül S, Evinc ŞG, Karhan A, Karadag F, Balseven Odabaşı A, Teksam Ö, Yıldız İ, Kanbur N, Özmert E, Derman O, Tümer AR, Atik H, **İnce T**,

Yurdakök K, Gokler B, Kale G. "Munchausen by Proxy Syndrome: A Case Series Study from Turkey", Journal of Family Violence 2015; 30: 661-671. DOI 10.1007/s10896-015-9700-3 **SSCI**

**A10.** Mehmet Ceyhan, Yasemin Ozsurekci, Nezahat Gürler, Eda Karadag Oncel, Yıldız Camcioglu, Nuran Salman, Melda Celik, Melike Keser Emiroglu, Fatih Akin, Hasan Tezer, Aslinur Ozkaya Parlakay, Nilden Tuygun, Diyar Tamburaci, Ener Cagri Dinleyici, Adem Karbuz, Ünal Uluca, Emre Alhan, Ümmühan Çay, Zafer Kurugol, Nevin Hatipoğlu, Rengin Şiraneci, **Tolga İnce**, Gülnar Sensoy, Nursen Belet, Enes Coskun, Fatih Yilmaz, Mustafa Hacimustafaoglu, Solmaz Celebi, Ümit Celik, Metehan Ozen, Aybüke Akaslan, İlker Devrim, Necdet Kuyucu, Fatmanur Öz, Sefika Elmas Bozdemir & Ahu Kara. "Bacterial Agents Causing Meningitis During 2013–2014 In Turkey: A Multi-Center Hospital-Based Prospective Surveillance Study", Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2016; 12: 2940-2945. doi: 10.1080/21645515.2016.1209278. **SCI-Expanded**

**A11.** Yalçın S, Serdaroğlu E, **İnce T**. "Parental perception and child's nutritional status", Turkish Journal of Pediatrics 2016; 58: 63-68. **SCI-Expanded**

**A12.** Karadaş U, Eliaçık K, Baran M, Kanık A, Özdemir N, **İnce OT**, Bakiler AR. "The subclinical effect of celiac disease on the heart and the effect of gluten-free diet on cardiac functions", Turkish Journal of Pediatrics 2016; 58:241-245. **SCI-Expanded**

**A13. İnce T**, Yalçın S, Yurdakök K. "Parents' Attitudes and Adherence to Unintentional Injury Prevention Measures in Ankara, Turkey", Balkan Medical Journal 2017; 34(4): 335-342. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1776 **SCI-Expanded**

**A14. İnce T**, Akman H, Çimrin D, Aydın A. "The role of melatonin and cortisol circadian rhythms in the pathogenesis of infantile colic", World Journal of Pediatrics 2017: (Yayına Kabul edildi). **SCI-Expanded**

**B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:**

**B1. T.İnce**, SS.Yalçın, K.Yurdakök, E.Özmert, A.Rassouli. International Neonatal & Maternal Immunization Symposium (INMIS 2010) konferansı dahilinde "Abstracts" bildiri kitapçığında "Hepatitis A seroprevalence among infants aged 12 months in Ankara", 8 pp., Antalya, Türkiye, Mart 2010.

**B2. OT.İnce**, SS.Yalçın, E.Özmert, K.Yurdakök, A.Aydın. Annual Congress for European Society for Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010) konferansı dahilinde "Abstracts" bildiri kitapçığında "Prevalence and serotype distribution of Salmonella gastroenteritis during 14 year period in ORT center in Ankara", 54 pp., Kuşadası, Türkiye, Ekim 2010.

**B3. OT.İnce**, EN.Özmert, E.Örün, SS.Yalçın, K.Yurdakök, D.Gür. 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2011) konferansı dahilinde " Abstracts" bildiri CD'sinde "Clinical characteristics and antibiotic resistance of Shigella gastroenteritis in central Turkey: Comparison of the years 1987-1994, 1995-2002 and 2003-2009", The Hague, Hollanda, Haziran 2011.

**B4. T.İnce**, SS.Yalçın, K.Yurdakök. ISSOP 2015 Annual Meeting konferansı dahilinde "Abstract book" bildiri kitapçığında "Parental attitudes about unintentional childhood injuries", 12-13 pp., Cenevre, İsviçre, Eylül 2015.

**C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

**C1.** Yurdakök K, **İnce T.** "Aşı adjuvanları", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 225–239. *Derleme. Alan endekslerince taranan, Ulusal hakemli dergi.*

**C2.** Yurdakök K, **İnce T.** "Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 224–231. *Derleme. Alan endekslerince taranan, Ulusal hakemli dergi.*

**C3. İnce T**, Kondolot M, Yalçın SS, Yurdakök K. "Annelerin Emzirme Danışmanlığı Alma Durumları", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 189-197. *Araştırma makalesi. Alan endekslerince taranan, Ulusal hakemli dergi.*

**C4. İnce OT**, Kondolot M, Yalçın SS. "Büyümenin İzlenmesi ve Büyüme Duraklaması", Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2011; 5: 181-191. *Derleme. ULAKBİM listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.*

**C5. İnce OT**, Aydın A. "İnfanıl Kolik ve Probiyotikler", Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences 2012; 8(3): 48-52. *Derleme. Alan endekslerince taranan (Türk Atıf Dizini) dergiler.*

**C6. İnce T**, Aydın A. "Nörolojik sorunu olan hastalarda beslenme", Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences 2014; 10(3): 121-126. *Derleme. Alan endekslerince taranan (Türk Atıf Dizini) dergiler.*

- C7. İnce T**, Yurdakök K. "Munchausen by proxy sendromu: Ağır bir çocuk istismarı formu", Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014; 3: 165-170. *Derleme. **ULAKBİM** listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.*
- C8. İnce T**, Yalçın SS, Yurdakök SS. "Çocukluk çağında ciddi kaza sıklığı ve risk faktörleri", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 173-182. *Araştırma makalesi. Alan endekslerince taranan, Ulusal hakemli dergi.*
- C9.** Kanık A, **İnce OT**, Yeşiloğlu Ş, Eliaçık K, Bakiler AR. "Abusive head trauma: Two case reports", Turkish Archives of Pediatrics 2015; 50: 180-184. *Olgu sunumu. **ULAKBİM** listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.*
- C10.** Eliaçık K, Tanrısever Ö, Şirin Köse S, Kanık A, **İnce T**, Bakiler AR. "Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla izlenen alkaptönüri vakası", Symrna Tıp Dergisi 2015; 1: 36-39. *Olgu sunumu. **Türkiye Atıf Dizini, Ulusal hakemli dergi***
- C11.** Kanık A, **İnce OT**, İnce G, Eliaçık K, Baydan F, Sarioğlu B. " Yineleyen nöbeti olan çocuklarda hastane dışı nöbet yönetiminde ebeveyn bilgi, tutum ve davranışları", İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi 2015; 5(3): 200-204. doi: 10.5222/buchd.2015.200. *Araştırma makalesi. **ULAKBİM listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.***
- C12.** Kanık A, Eliaçık K, Koyun B, **İnce OT**, Karaca Derici Y, Özkalay Yılmaz N, Yılmaz Çiftdoğan D. "Hastanede Yatan Akut Bronşiolit Tanılı Süt Çocuklarında Viral Etiyoloji ve Klinik Seyre Etkisi", Çocuk Enfeksiyon Dergisi (Journal of Pediatric Infection) 2016; 10: 93-98. *Araştırma Makalesi. Alan endekslerince taranan dergiler.*
- C13. İnce T**, Kanık A, Eliaçık K, Çayan Ö, Öncel EP. "Masaj sonrası gelişen neonatal mastit: Olgu sunumu", İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2016; 26(3): 247-249. *Olgu sunumu. **ULAKBİM listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.***
- C14.** Akman H, **İnce OT**, Aydın A, Çımrın D. "İnfanıl kolik patogeneğinde kortizolün rolü", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 111-119. *Araştırma makalesi. Alan endekslerince taranan, Ulusal hakemli dergi.*
- C15. İnce OT**, Olgaç Dünder N, Karahan C. "İnfluenza aşısı sonrası Guillain-Barre Sendromu: Bir vaka takdimi" Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59; 173-176. *Olgu sunumu. Alan endekslerince taranan, Ulusal hakemli dergi.*

**C16. İnce T**, Çelik Cengiz S, Kanık A, Sarıoğlu B. "Sağlıklı Bebekte Sitomegalovirüse Bağlı Gelişen Ağır Trombositopeni Olgusu ve Gansiklovir Tedavisi", İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi 2016; 6(3): 231-233. *Olgu sunumu. **ULAKBİM** listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.*

**C17. İnce OT**, Yalçın SS, Temel F, Köksal E, Yurdakök K. "Sosyodemografik özellikler ve beslenme örüntüsünün ishalleri hastalıklara etkisi: olgu-kontrol çalışması", Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2017; (Yayına kabul edildi). doi: 10.12956/tjpd.2017.300 *Araştırma Makalesi. **ULAKBİM** listesinde yer alan ulusal hakemli dergiler.*

**C18.**

**D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

**D1. T.İnce**, M.Kondolot, S.S.Yalçın, K.Yurdakök. V. Ulusal Ana-Çocuk Sağlığı Kongresi konferansı dahilinde "Konuşma Metinleri ve Bildiri Özetleri" kitapçığında "Annelerin emzirme danışmanlığı alma durumları", p59, G.Antep, Türkiye, Ekim 2009.

**D2. OT.İnce**, SS.Yalçın, F.Temel, E.Köksal, K.Yurdakök, S.Tezcan. I. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" kitapçığında "Sosyodemografik özellikler ve beslenme örüntüsünün ishalleri hastalıklara etkisi: vaka kontrol çalışması", s.134, Kuşadası, Türkiye, Ekim 2010.

**D3. OT.İnce**, E.Özmert, E.Örün, S.Yalçın, K.Yurdakök, D.Gür. 7. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi konferansı dahilinde "Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2011; 5(supp1)" özel sayısında "Shigella gastroenteritinin klinik özellikleri ve antibiyotik duyarlılığı: 22 yıllık deneyim", s. 275-276, Antalya, Türkiye, Mayıs 2011.

**D4. OT.İnce**, SS.Yalçın, K.Yurdakök. 48. Türk Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Türk pediatri arşivi 2012; 47(supp 1)" özel sayısında "Çocukluk çağında kaza sıklığı ve etkileyen faktörler", s. 109, Antalya, Türkiye, Mayıs 2012.

**D5. Ş.Yeşiloğlu**, K.Eliaçık, **OT.İnce**, A.Kanık, AR.Bakiler. 49. Türk Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Türk pediatri arşivi 2013; 48(supp 1)" özel sayısında "Kafa travması ve istismar: İki olgu sunumu", s. 136, İstanbul, Türkiye, Haziran 2013.

**D6. K.Eliaçık**, Ö.Tanrısever, SŞ.Köse, S.Sarıtaş, A.Kanık, **OT.İnce**, AR.Bakiler. 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" kitapçığında "Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla izlenen alkaptoneüri vakası", p-096, Antalya, Türkiye, Kasım 2013.



- D7.** K.Eliaçık, A.Kanık, Ş.Yeşiloğlu, **OT.İnce**, AR.Bakiler. 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" kitapçığında "Konjenital kistik adenomatoid malformasyon: Bir vaka sunumu", p-163, Antalya, Türkiye, Kasım 2013.
- D8.** K.Eliaçık, A.Kanık, U.Karadaş, **OT.İnce**, AR.Bakiler. 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" kitapçığında "Ağır bronşiolit kliniği ile hastaneye yatırılan süt çocuklarında nazofarengeal örneklerde hücre kültürü sonuçları", p-156, Antalya, Türkiye, Kasım 2013.
- D9.** S.Çelik Cengiz, **T.İnce**, B.Sarioğlu. 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" kitapçığında " Sitomegalovirus enfeksiyonuna bağlı gelişen ağır trombositopeni: Olgu sunumu", p-311, Antalya, Türkiye, Kasım 2013.
- D10.** **T.İnce**, SS.Yalçın, K.Yurdakök. 3. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bilimsel Program ve Bildiri Özetleri" kitapçığında "Çocukluk çağı yaralanma kontrolü hakkında ebeveynlerin bilgi düzeyleri", SS-20, Ankara, Türkiye, Aralık 2014.
- D11.** S.Aytaç, SS.Yalçın, **T.İnce**, M.Çetin, F.Gümrük, K.Yurdakök. 3. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bilimsel Program ve Bildiri Özetleri" kitapçığında "Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastalarda Tedavi Kesimi Ardından Hepatit A Serolojisinin Değerlendirilmesi", PS-55, Ankara, Türkiye, Aralık 2014.
- D12.** G.İnce, N.Şık, CK.Cenkçi, C.Öztürk, A.Kanık, **OT.İnce**, M.Baran. 51. Türk Pediatri Kongresi konferansı dahilinde Türk pediatri arşivi 2015; 50(supp 1)" özel sayısında "Eozinofilik enteropati ile birlikte görülen Crohn olgusu", s.75, İzmir, Türkiye, Mayıs 2015.
- D13.** G.İnce, A.Kanık, CK.Cenkçi, K.Eliaçık, **T.İnce**, B.Sarioğlu. 51. Türk Pediatri Kongresi konferansı dahilinde Türk pediatri arşivi 2015; 50(supp 1)" özel sayısında "Tekrarlayan nöbeti olan çocuklarda hastane dışı nöbet yönetiminde ebeveyn bilgi tutum ve davranışları", s.39, İzmir, Türkiye, Mayıs 2015.
- D14.** K.Yıldız, A.Kanık, K.Eliaçık, **OT.İnce**, F.Mutlubaş, M.Baran. 51. Türk Pediatri Kongresi konferansı dahilinde Türk pediatri arşivi 2015; 50(supp 1)" özel sayısında "İnfanitil kolestazın nadir bir nedeni: ARC Sendromu", s., İzmir, Türkiye, Mayıs 2015.
- D15.** Edem P, **İnce T**, Aydın A, Arslan N, Günay T. 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Kitabı"nda "İzmir ili büyükşehir merkez ilçelerinde 3-6 yaş arası çocuklarda obezite prevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi", P-024, s.51, Antalya, Türkiye, Kasım 2016.

**D16. İnce T**, Kanık A, Eliaçık K, Çayan Ö, Öncel EP. 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Kitabı"nda "Masaj sonrası gelişen neonatal mastit: Olgu sunumu", P-057, s.57, Antalya, Türkiye, Kasım 2016.

**D17. Ateşoğlu M, İnce T**, Lüleci D, Ergör A, Aydın A. 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Kitabı"nda "İzmir merkezindeki ilkokullarda 6 ve 7 yaşlarındaki okul çocuklarında febril konvülsiyon prevalansı ve risk faktörleri", P-131, s.71, Antalya, Türkiye, Kasım 2016.

**D18. İnce T**, Olgaç Dünder N, Karahan C. 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Kitabı"nda "İnfluenza aşısı sonrası görülen Guillain-Barre Sendromu olgusu", P-132, s.71, Antalya, Türkiye, Kasım 2016.

**D19. İnce T**, Kanık A, Eliaçık K, Çayan Ö, Öncel EP. 4. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Özet Kitabı"nda "Masaj sonrası gelişen bir neonatal mastit olgusu", PS-012, s.111, Antalya, Türkiye, Kasım 2016.

**D20. İnce T**, Ateşoğlu M, Aydın A, Ergör A, Lüleci D. 4. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Özet Kitabı"nda "İzmir merkezindeki ilkokullarda 6 ve 7 yaşlarındaki okul çocuklarında febril konvülsiyon prevalansı ve risk faktörleri", PS-070, s.174, Antalya, Türkiye, Kasım 2016.

**D21.**

**E. Diğer yayınlar:**

**a. Ulusal/Uluslararası kitaplarda bölümler:**

**E1** K.Yurdakök, **T.İnce**, "Approaches to Prevent Iron Deficiency Anemia in Children", In Coşkun T (ed) Iron: Absorption, Metabolism and Deficiency, 49-56 pp., Danone Institute Nutrition Series, 2009.

**E2** K.Yurdakök, **OT.İnce**, "Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları", İçinde: Coşkun T (ed) Demir: emilimi, metabolizması ve eksikliği. 49-56 pp., Danone Enstitüsü Beslenme Serileri, 2009.

**E3 OT. İnce**. "Boşanma ve Çocuk", İçinde: Yurdakök M (ed) Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara, 2017, s. 332-337.

**b. Sempozyum konuşmaları:**

**E4** 16-17 Ekim 2014 tarihinde düzenlenen "**Sağlıklı Büyüyen Çocuk Sempozyumu**"nda "*Aşılamada yenilikler*" başlıklı konuşma, İzmir.

**E5** 15-16 Ocak 2016 tarihinde düzenlenen "**Sağlıklı Büyüyen Çocuk Sempozyumu-2: Olgularla Pediatri**" sempozyumunda "*Özel durumlarda aşılama*" başlıklı konuşma, İzmir

**c. Diğer ulusal dergilerdeki makaleler:**

**E6 İnce T**, Yurdakök K. "Elektromanyetik Kirlilik ve Çocuk Sağlığı", *Katkı Pediatri Dergisi Çevre ve Çocuk sayısı*(30); 4: 519-545 (2008).

**E7 İnce T**, Yurdakök K. "Su Kirliliği ve Çocuk Sağlığı", *Katkı Pediatri Dergisi Çevre ve Çocuk*(30); 4: 453-481 (2008).

**E8** Erdoğmuş İnce N, **İnce OT**. "Çocuk ve adolesanlarda başağrısı", *Clinic Pediatri* 2010; 5: 22-29.

**E9 İnce OT**. "Cep telefonları ve çocuk", *Clinic Pediatri* 2010; 5: 49-54.

**E10** Yurdakök K, **İnce OT**. "Duygusal İstismar ve İhmal", *Katkı Pediatri Dergisi Çocuk İhmal ve İstismarı sayısı*(32); 5: 537-546 (2010).

**E11 İnce OT**. "Munchausen by Proxy Sendromu", *Katkı Pediatri Dergisi Çocuk İhmal ve İstismarı sayısı*(32); 5: 525-536 (2010).

**d. Kitap veya kitap bölümü çevirmenliği:**

**E12 İnce O.T.** "Tarama", Rudolph's Pediatrics, Rudolph, Rudolph, Lister, First, Gershon (ed), Yurdakök M (çeviri ed). Güneş Kitabevi: Ankara, 2013, p.42-47.

**E13 İnce O.T.** "Kültür ve Pediatrik Uygulamalar", Rudolph's Pediatrics, Rudolph, Rudolph, Lister, First, Gershon (ed), Yurdakök M (çeviri ed). Güneş Kitabevi: Ankara, 2013, p.60-63.

**E14 İnce O.T.** "Seyahat Tıbbı", Rudolph's Pediatrics, Rudolph, Rudolph, Lister, First, Gershon (ed), Yurdakök M (çeviri ed). Güneş Kitabevi: Ankara, 2013, p.72-77.

**E15 İnce O.T.** "Aile Anlaşmazlığı ve Boşanma", Rudolph's Pediatrics, Rudolph, Rudolph, Lister, First, Gershon (ed), Yurdakök M (çeviri ed). Güneş Kitabevi: Ankara, 2013, p.84-86.

### **e. Tıpta Uzmanlık Tezi ve Tezden Türetilmiş Makale:**

**E16** "1976-2002 Yılları arasında HÜTF İ. Doğramacı Çocuk Hastanesi’de yapılan otopsilerde saptanan konjenital kalp hastalığı insidansı, dağılımı ve ekstrakardiyak malformasyonlarla ilişkisi"

**E17** Güçer Ş, İnce T, Kale G, Akçören Z, Özkutlu S, Talim B, Çağlar M. "Noncardiac malformations in congenital heart disease: A retrospective analysis of 305 pediatric autopsies", Turkish Journal of Pediatrics 2005; 47(2): 159-166.

### **f. Katılan bilimsel projeler/raporlar:**

**E18** "Çocuk haklarına dair sözleşme’nin uygulanmasının izlenmesi hükümet dışı kuruluşlar raporu", ICC (Uluslararası Çocuk Merkezi), Ankara, 2008.

**E19** "Sağlık çalışanları için CRED-PRO çocuk hakları müfredatı" hazırlanması projesi, ICC (Uluslararası Çocuk Merkezi), Ankara, 2010.

## **DİĞER BİLİMSEL FAALİYETLER**

### **a. Düzenlenen toplantı-sempozyum-kongre:**

**F1.** "Sağlıklı Büyüyen Çocuk Sempozyumu", 16-17 Ekim 2014, İzmir, Türkiye, sempozyum sekreterliği ve bilimsel kurul üyeliği.

**F2.** "Nötropenik olmayan çocuk hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlar: Nasıl tanıyalım? Nasıl yaklaşalım?", 19 Aralık 2015, İzmir, Türkiye, sempozyum sekreterliği ve bilimsel kurul üyeliği.

**F3.** "Sağlıklı Büyüyen Çocuk Sempozyumu-2: Olgularla Pediatri", 15-16 Ocak 2016, İzmir, Türkiye, bilimsel kurul üyeliği.

### **b. Kongre ve sempozyum katılım belgeleri:**

**F4.** Frajil X Sendromu, Klinik ve Moleküler Yönleri, Ankara, 09 Ocak 1998

**F5.** Çocuk ve Adölesanlarda Tip I Diyabet, Ankara, 06 Nisan 2001

**F6.** 47. Milli Pediatri Kongresi, İstanbul, 21-23 Ekim 2003

**F7.** Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi, Ankara, 5-7 Mayıs 2004

**F8.** 48. Milli Pediatri Kongresi, Samsun, 21-24 Eylül 2004

**F9.** Şüpheli Çocuk Ölümüne Yaklaşım Çalıştayı, Ankara, 11 Mart 2005

- F10.** 2. Ulusal Aşı Sempozyumu, Ankara, 30 Ekim- 03 Kasım 2007
- F11.** 3. Ankara Pediatri Günleri, Ankara, 13-14 Aralık 2007
- F12.** Pnömonokok Enfeksiyonları-Ulusal Platform, İstanbul, 12 Şubat 2008
- F13.** 52. Milli Pediatri Kongresi, Antalya, 12-16 Kasım 2008
- F14.** 4. Ankara Pediatri Günleri, Ankara, 25-26 Aralık 2008
- F15.** Çocuk İstismarını ve İhmalini önleme Kongresi, Ankara, 28-30 Eylül 2009
- F16.** 3. Ulusal Aşı Sempozyumu, Ankara, 29 Eylül-03 Ekim 2009
- F17.** International Neonatal & Maternal Immunization Symposium, Antalya, 26-28 Mart 2010
- F18.** 46. Türk Pediatri Kongresi, İzmir, 18-22 Mayıs 2010
- F19.** Annual Congress for European Society for Social Pediatrics and Child Health (Essop 2010) / I. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, Kuşadası, 13-16 Ekim 2010
- F20.** 7. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 27 Nisan-01 Mayıs 2011
- F21.** 4. Ulusal Aşı Sempozyumu, Ankara, 27-30 Eylül 2011
- F22.** İklim Değişikliğinin ve Çevrenin Çocuk Sağlığına Etkileri Sempozyumu, Kayseri, 16-17 Eylül 2011
- F23.** 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, The Hague, Hollanda, 07-11 Haziran 2011
- F24.** 48. Türk Pediatri Kongresi, Antalya, 15-19 Mayıs 2012
- F25.** International Congress of Pediatrics, Melbourne, Avustralya, 24-29 Ağustos 2013
- F26.** 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya, 30 Ekim-03 Kasım 2013
- F27.** Sağlıklı Büyüyen Çocuk Sempozyumu, İzmir, 16-17 Ekim 2014
- F28.** 58. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya, 22-26 Ekim 2014
- F29.** III. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, Ankara, 17-20 Aralık 2014
- F30.** Sosyal Pediatri Sempozyumu / ISSOP Eğitim Kursu, Ankara, 14-16 Mayıs 2015
- F31.** 51. Türk Pediatri Kongresi, İzmir, 17-21 Mayıs 2015
- F32.** Sağlıklı Büyüyen Çocuk Sempozyumu-2: Olgularla Pediatri, İzmir, 15-16 Ocak 2016
- F33.** 60. Milli Pediatri Kongresi, Antalya, 9-13 Kasım 2016
- F34.** 4. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, Antalya, 15-19 Kasım 2016

**c. Katılan kurslar:**

**F35.** T.C. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Resusitasyon Programı (2004)

**F36.** T.C. Sağlık Bakanlığı, Emzirme Danışmanlığı Kursu (2005)

**F37.** The 9th International Advanced Course on Vaccinology in Asia-Pacific Regions. The International Vaccine Institute (IVI) Seoul-Korea. 11-16 May 2009

**F38.** IX. International Training Program. Training Course On Sexual and Reproductive Health of Adolescents/Young People. International Children's Center (ICC) & United Nations Population Fund (UNFPA) Bilkent, Ankara-Turkey. 2-13 November 2009

**F39.** Eğitimcilerin Eğitim Programı Kursu, Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Ankara, 18-19 Şubat 2012

**F40.** Turkish National Pediatric Society and American Academy of Pediatrics Joint Meeting – Pediatric Diseases Course, Antalya, 21-22 Ekim 2014

**d. Son beş yılda önlisans, lisans ve/veya lisansüstü düzeyde ders verme:**

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2009-2010	Güz	HÜ Tıp Fakültesi Dönem IV Propedötik eğitim (3hafta)	5	10	16
2009-2010	İlkbahar	HÜ Tıp Fakültesi Dönem IV Propedötik eğitim (3hafta)	5	10	20
2009-2010	İlkbahar	HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 3. Sınıf öğrencilerine “Çocukluk Dönemi Aşı Uygulamaları”dersi (HEM 320)	2	-	100
2010-2011	Güz	HÜ Tıp Fakültesi Dönem IV Propedötik eğitim (3hafta)	5	10	22
2010-2011	İlkbahar	HÜ Tıp Fakültesi Dönem IV Propedötik eğitim (3hafta)	5	10	12

2010-2011	İlkbahar	HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 3. Sınıf öğrencilerine “Çocukluk Dönemi Aşı Uygulamaları”dersi (HEM 320)	2	-	150
2011-2012	İlkbahar	HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 3. Sınıf öğrencilerine “Çocukluk Dönemi Aşı Uygulamaları”dersi (HEM 320)	2	-	150
2011-2012	Güz-İlkbahar	HÜ Tıp Fakültesi Dönem I İyi Hekimlik Uygulamaları Programı	2	-	14