



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE
PREDİYABETİ OLAN BİREYLERDE DİYETLE
ALINAN BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mediha YALÇIN

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya YARDIMCI**

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE
PREDİYABETİ OLAN BİREYLERDE DİYETLE
ALINANBİSFENOL A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mediha YALÇIN

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya YARDIMCI**

ANKARA

2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mediha YALÇIN

Tarih: 17.12.2021

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında Mediha YALÇIN tarafından hazırlanan “Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan Ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeylerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17.12.2021

Doç. Dr. Derya DİKMEN
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Alev KESER
Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Hülya YARDIMCI
Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. Bisfenol A (BFA)	3
1.1.1. Bisfenol A (BFA) Maruziyeti	4
1.1.2. Bisfenol A'nın Metabolizması-Toksikokinetiği	7
1.1.3. Bisfenol A İçin Ulusal Düzenlemeler	8
1.1.4. Bisfenol A Maruziyetini Engellemek İçin Alınabilecek Önlemler	10
1.2. Bisfenol A'nın Sağlık Üzerine Etkileri ve Etki Mekanizmaları	11
1.2.1. Genetik Hasar	12
1.2.2. Epigenetik Değişiklik	13
1.2.3. Endokrin Bozulma	13
1.2.4. Oksidatif Stres	16
1.2.5. Hücre Sinyal Mekanizması	17
1.3. Diabetes Mellitus	17
1.4. Prediyabet	21
1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	22
1.5.1. Tanım ve Epidemiyoloji	22
1.5.2. Etiyopatogenezi	23
1.5.3. Risk Faktörleri	26
1.6. Diyabet ve Bisfenol A	28
1.6.1. Bisfenol A'nın Glisemi, İnsülin Direnci ve Lipidler Üzerindeki Etkisi	30
1.6.2. Bisfenol A'nın β -Hücre Kütlesi, Morfolojisi ve Fonksiyonu Üzerindeki Etkisi	31
1.6.3. Bisfenol A'nın Beta-Hücre Gen Ekspresyonu Üzerindeki Etkisi	32
1.6.4. Bisfenol A'nın Hücresel Mekanizmalar Üzerindeki Etkisi	32
1.6.5. Bisfenol A'nın Diğer Dokular Üzerindeki Etkisi	33
1.6.6. Bisfenol A'nın Diğer Etki Mekanizmaları	34
1.7. Obezite ve Bisfenol A	34
2. GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	40
2.2. Araştırmanın Genel Planı	41
2.3. Verilerin Toplanması	41
2.3.1. Anket Formu	41
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Prediyabet Tanısının Konulması	42
2.3.3. Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi	42

2.3.4. Bireylerin Besin Hazırlamada, Pişirmede, Isıtmada ve Saklamada Kullandıkları ve Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Alırken Tercih Ettikleri Materyaller	43
2.3.5. Antropometrik Ölçümler	44
2.3.6. Biyokimyasal Bulgular ve Kan basıncı	45
2.4. Verilerin Değerlendirilmesi	46
2.4.1. Besin Tüketim Kaydı ile Günlük Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A (BFA) Miktarının Hesaplanması	46
2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	48
3. BULGULAR	50
3.1. Bireylerin Genel Özellikleri	50
3.2. Bireylerin Antropometrik Özellikleri	54
3.3. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Kan Basıncı Düzeyleri	60
3.4. Bireylerin Enerji ve Makro-Mikro Besin Ögesi Alımları	64
3.5. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	72
3.6. Bireylerin Besin Hazırlamada, Pişirmede, Isıtmada ve Saklamada Kullandıkları Materyaller	73
3.7. Bireylerin Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Almada Tercih Ettikleri Materyal Durumuna İlişkin Bilgiler	76
3.8. Diyet ile Maruziyet Kalınan Bisfenol A (BFA) Miktarının Hesaplanması	78
3.8.1. Besin Tüketim Sıklığına Göre BFA maruziyeti	78
3.8.2. Bir Günlük Besin Tüketim Kaydına Göre BFA maruziyeti	82
3.9. Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A Miktarı ile Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki	87
3.10. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınclarına Göre Değerlendirilmesi	90
3.11. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bazı Antropometrik Ölçümlere Göre Oluşturulan Risk Gruplarında Değerlendirilmesi	94
3.12. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarı ile Bisfenol A Maruziyeti Üzerinde Etkisi Olabilecek Çeşitli Parametreler Arasındaki Olası İlişkinin Değerlendirilmesi	99
3.13. Tip 2 Diabetes Mellitus Olma Durumu ile Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Değerlendirilmesi	100
4. TARTIŞMA	103
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri	103
4.2. Bireylerin Antropometrik Özellikleri	108
4.3. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Kan Basıncı Düzeyleri	109
4.4. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alım Durumları	110
4.5. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	115
4.6. Bireylerin Besin Hazırlamada, Pişirmede, Isıtmada ve Saklamada Kullandıkları Materyaller	117
4.7. Bireylerin Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Almada Tercih Ettikleri Materyaller	119
4.8. Diyet ile Maruz Kalınan Bisfenol A (BFA) Miktarını	120

4.9. Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A Miktarı ile Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki	126
4.10. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Değerlendirilmesi	130
4.11. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bazı Antropometrik Ölçümlere Göre Oluşturulan Risk Gruplarında Değerlendirilmesi	131
4.12. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarı ile Bisfenol A Maruziyeti Üzerinde Etkisi Olabilecek Çeşitli Parametreler Arasındaki Olası İlişkinin Değerlendirilmesi	134
4.13. Tip 2 Diabetes Mellitus Olma Durumu ile Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Değerlendirilmesi	135
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	138
ÖZET	142
SUMMARY	143
KAYNAKLAR	144
EKLER	164
Ek-1. Etik Kurul Raporu	164
Ek-2. Araştırma İzni	166
Ek-3. Aydınlatılmış Onam Formu	167
Ek-4. Anket Formu	168
Ek-5. İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nın Kabul Ettiği Referans Değerler	174
Ek-6. Besinlerin Ortalama Bisfenol A Konsantrasyonları (μ /kg) (EFSA, 2015)	175
ÖZGEÇMİŞ	177

ÖNSÖZ

Bisfenol A ile yapılan birçok in vivo, in vitro ve epidemiyolojik çalışmalarda BFA'nın ciddi sağlık problemlerine yol açabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, BFA gibi endokrin bozucu kimyasalların da tip 2 diyabet gelişimini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada; normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diabetes mellitusu (tip 2 diyabet) olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları bisfenol A miktarının çeşitli parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırma süresi boyunca sabır, hoşgörü ve yardımseverlikle yanımda olan ve araştırmanın her aşamasında ulaşabildiğim, değerli zamanını benden esirgemeyen ve araştırmanın her döneminde yönlendirmeleriyle araştırmamıza büyük katkı sağlayan danışman hocam sayın Doç. Dr. Hülya YARDIMCI'ya;

Alanda veri toplama sürecinde yardımcı olan sayın Başhekim Uzm. Dr. Oktay OKUŞ hocama, Diyabet Hemşiresi Ümmühan KANDEMİR'e, tüm dahiliye hekimlerine ve araştırmanın örneklemini oluşturan ve veri topladığımız katılımcılara;

Araştırma sürecinde moral destek veren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım annem ve babam Hatice ve Cihan YALÇIN'a ve ablam Sevda DURMUŞ'a ve her zamanda yanımda olan biricik arkadaşım İrem GÜLCAN'a;

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB)'na 2210-A 2019/2 yüksek lisans burs programı ile beni destekledikleri için, teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	American Chemistry Consey (Amerikan Kimya Konseyi)
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
ADP	Adenozin Difosfat
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
AIST	The National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Ulusal Japon Gelişmiş Endüstriyel Bilim ve Teknoloji Enstitüsü) ³
APG	Açlık Plazma Glukozu
ATP	Adenozin Trifosfat
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemleri
BFA	Bisfenol A
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CAT	Katalaz
CHO	Karbonhidrat
Cm	Santimetre
CORT	Kortizol
CRP	C-Reaktif Protein
DKB	Diastolik Kan Basıncı
dL	Desilitre
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
EC	European Commission (Avrupa Birliği Komisyonu)
EFSA	European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
E2	17-Östradiol

ER	Östrojen Reseptörü
ERK	Sinyal Düzenleyici Kinaz
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FSANZ	Food Standarts Australia New Zealand (Avustralya ve Zelanda İçin Gıda Standartları Kurumu)
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
G	Gram
GA	Güven Aralığı
GI	Glisemik İndeks
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip-4
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GR	Glukokortikoid Reseptörü
GSH	Glutatyon
GY	Glisemik Yük
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-K	High Density Lipoprotein-Cholesterol (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol)
HEp2	İnsan Epitel Tip 2 Hücreleri
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
hIAPP	İnsan Adacığı Amiloid Polipeptid
HPA	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen
HPG	Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal Eksen
HPT	Hipotalamik-Hipofiz-Tiroid Eksen
HR	Hazard Ratio (Tehlike Oranı)
HT	Hipertansiyon
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IL	Interlökin
IOM	Institute of Medicine (Ulusal Tıp Akademisi)
IRS	İnsulin Reseptör Substratı
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)

JNK	c-Jun Terminal Kinaz
Kg	Kilogram
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
L	Litre
LDL-K	Low Density Lipoprotein-Cholesterol (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol)
LH	Luteinleştirici Hormon
LPL	Lipoprotein Lipaz
M	Metre
m ²	Metrekare
mcg/μg	Microgram
MDA	Malondialdehit
Mmol	Milimol
mL	Mililitre
MR	Mineralokortikoid Reseptörü
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids (Tekli Doymamış Yağ Asitleri)
NF-Kb	Nükleer Faktör-Kb
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması)
NO	Nitrik Oksit
OAD	Oral Antidiyabetik
OECD	Organisation for Economic Co-operations and Development (İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OR	Odds Ratio (Olasılık Oranı)
pH	Power of Hydrogen (Potansiyel Hidrojen)
PI3K	Fosfoinositid 3 Kinaz
PPAR γ	Peroxisom Proliferator-Aktive Edici Reseptör-Gama
PPG	Postprandiyal Kan Glukozu
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids (Çoklu Doymamış Yağ Asitleri)
PVC	Polivinildiklorür
RD	Referans Doz

RNA	Ribo Nükleik Asit
ROS	Rektif Oksijen Türleri
S	Standart Sapma
SFA	Saturated Fatty Acids (Doymuş Yağ Asitleri)
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SML	Spesifik Migrasyon Limiti
SOD	Süperoksit Dismutaz
SULT	Sulfotransferaz
T	Testesteron
T4	Tiroksin
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TG	Trigliserit
TGA	Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı
TGK	Türk Gıda Kodeksi
TK	Total Kolesterol
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- alfa
TP	Tehlike Puanı
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
T3	Triiyodotironin
UGT _s	Glukuronosiltransferazlar
USDA	United States Department of Agriculture (Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı)
X	Ortalama
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
WTO	World Trade Organization (Dünya Ticaret Organizasyonu)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	BFA, Polikarbonat ve Epoksi Reçinesinin Moleküler Yapısı	4
Şekil 1.2.	İnsanda BFA Maruziyetinin Yolları, Kaynakları ve BFA Tespitinin Biyolojik Örnekleri	5
Şekil 1.3.	BFA'nın Bazı Koşullar Altında Polikarbonat Plastiklerinden Sızması	6
Şekil 1.4.	BFA'nın Bazı Metabolitlere Dönüşümü	7
Şekil 1.5.	BFA'nın Çeşitli Hastalıklar Üzerindeki Etki Mekanizmaları	11
Şekil 1.6.	BFA'nın Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri	15
Şekil 1.7.	Diyabet ve Prediyabet İçin Belirlenmiş Tanı Kriterleri	19
Şekil 1.8.	Tip 2 Diabetes Mellitusun Etiyopatogenezi	26
Şekil 1.9.	International Diabetes Federation (IDF) Yaş Gruplarına Göre Diyabet Prevalansı (2019)	27
Şekil 1.10.	Bisfenol A'nın Tip 2 diyabet Üzerindeki Etki Mekanizmaları	29
Şekil 1.11.	Obezite Gelişimine Neden Olan Faktörler	35
Şekil 1.12.	BFA'nın Obezite Patofizyolojisinde Yer Alan Adiposit Disfonksiyonu ve Lipit Birikimi Üzerine Etkisi	38
Şekil 3.1.	Besin tüketim sıklığı anketiAnketinden Hesaplanan Besin Gruplarına Göre BFA Maruziyeti (%)	79
Şekil 3.2.	Bir Günlük Besin Tüketim Kaydından Hesaplanan Besin Gruplarına Göre BFA Maruziyeti (%)	82

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Bisfenol A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
Çizelge 1.2.	Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri	20
Çizelge 1.3.	Dünya Sağlık Örgütü'nün Diyabet Sınıflaması ve Özellikleri	21
Çizelge 1.4.	Tip 2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Belirleyicileri ve Risk Faktörleri	27
Çizelge 2.1.	Beden Kütle İndeksi (BKİ) Sınıflaması	44
Çizelge 2.2.	Bel Çevresine Göre Yapılan Risk Sınıflandırması	45
Çizelge 2.3.	Bel-Boy Oranı ve BKİ Değerine Göre Yapılan Risk Sınıflandırması	45
Çizelge 2.4.	Bel-Kalça Oranı ve Boyun Çevresine Göre Yapılan Risk Sınıflandırması	45
Çizelge 2.5.	Kan Basıncı Değerlendirme Kriterleri (TKD, 2015)	46
Çizelge 2.6.	Korelasyon Katsayılarının Değerlendirilmesi	49
Çizelge 3.1.	Bireylerin Bazı Demografik Özellikleri	51
Çizelge 3.2.	Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bilgiler	53
Çizelge 3.3.	Bireylerin Bazı Özellikleri	54
Çizelge 3.4.	Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	56
Çizelge 3.4.	(Devam) Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	57
Çizelge 3.5.	Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine Göre Sağlık Açısından Risk Durumları	59
Çizelge 3.6.	Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Kan Basıncı Düzeyleri	63
Çizelge 3.7.	Bireylerin Günlük Ortalama Enerji ve Makro Besin Ögeleri Alım Miktarları	65
Çizelge 3.8.	Bireylerin Günlük Ortalama Mikro Besin Ögesi Alım Miktarları	67

Çizelge 3.9.	Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Öğeleri Alımlarının Karşılama Düzeyleri (%)	69
Çizelge 3.10.	Bireylerin Son Üç Aylık Besin Tüketim Sıklığına Göre (Günlük Besin Grupları Ortalama Tüketim Miktarları g/gün)	71
Çizelge 3.11.	Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	73
Çizelge 3.12.	Bireylerin Besin Hazırlama, Pişirme, Isıtma ve Saklama Sırasında Kullandıkları Materyaller	75
Çizelge 3.12.	(Devam) Bireylerin Besin Hazırlama, Pişirme, Isıtma ve Saklama Sırasında Kullandıkları Materyaller	76
Çizelge 3.13.	Bireylerin Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Alırken Tercih Ettikleri Materyaller	77
Çizelge 3.14.	Bireylerin Besin Tüketim Sıklığından Hesaplanan Besin Gruplarına Göre Günlük BFA Maruziyet Durumu ($\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün)	81
Çizelge 3.15.	Bireylerin Besin Tüketim Kaydına Göre Hesaplanan Besin Grupları Bazlı Günlük BFA Maruziyet Durumu ($\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün)	84
Çizelge 3.16.	Besin tüketim sıklığı anketive besin tüketim kaydı ile hesaplanan BFA miktarları arasındaki fark ($\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün)	85
Çizelge 3.17.	Bireylerin Diyet BFA Maruziyetlerinin Farklı Referans Dozlarla Hesaplanmış Tehlike Puanları	86
Çizelge 3.18.	Açlık Plazma Kan Glukozu ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki	87
Çizelge 3.19.	Plazma Açlık Kan Glukozu ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki (OR, %95 GA)	88
Çizelge 3.20.	Biyokimyasal Ölçümler ve Kan Basıncı ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki	89
Çizelge 3.21.	Antropometrik Ölçümler ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki	89

Çizelge 3.22.	Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Besin Tüketim Sıklığından Hesaplanan BFA Maruziyeti	92
Çizelge 3.23.	Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Besin Tüketim Kaydından Hesaplanan BFA Maruziyeti	93
Çizelge 3.24.	Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A Miktarı ile Bazı Anrtropometrik Ölçümlere Göre Hastalık Risk Durumu Arasındaki Olası İlişki	95
Çizelge 3.25.	Bireylerin Bazı Antropometrik Ölçümlerine Göre Besin Tüketim Sıklığından Hesaplanan BFA Maruziyeti	97
Çizelge 3.26.	Bireylerin Bazı Antropometrik Ölçümlerine Göre Besin Tüketim Kaydından Hesaplanan BFA Maruziyeti	98
Çizelge 3.27.	Bisfenol A Maruziyeti ile Çeşitli Parametreler Arasındaki Olası İlişkinin Değerlendirilmesi	100
Çizelge 3.28.	Tip 2 Diabetes Mellitus Olma Durumu ile Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Değerlendirilmesi	102

1. GİRİŞ

Bisfenol A (BFA); ilk olarak 1891 yılında Rus bilim insanı Alexander Pawlowitsch Dianin tarafından sentezlenmiştir. Polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde kullanılan ve insan sağlığı üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen bir endokrin bozucu bir kimyasaldır (Almeida ve ark., 2018). Bisfenol A plastik besin kaplarında, konserve kutularında, içme sularında ve dental malzemelerde bulunabilmektedir. Vücuda en fazla gastrointestinal yolla alınmaktadır. Bisfenol A'nın salınım hızını pH, depolama süresi ve sıcaklık gibi bazı faktörlerin yanı sıra, BFA polimerlerini içeren kaplarda arttırabilmektedir (Cao ve ark., 2011).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; yüksek BFA maruziyetinin tip 2 diabetes mellitus, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, doğumsal anomaliler, gelişim bozuklukları, respiratuvar hastalıklar, davranış bozuklukları, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi önemli sağlık problemleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hafezi ve Abdel-Rahman, 2019; Inadera, 2015; Ko ve ark., 2014; Liang ve ark., 2020; Mahemuti ve ark., 2018; Sharif ve ark., 2019). Bisfenol A'nın bu hastalıklar üzerindeki olası etki mekanizmaları hâlâ çözülmeye çalışılmakta ve BFA'nın sağlık üzerindeki etkisinin en çok östrojen benzeri etki göstererek olduğu düşünülmektedir (Farrugia ve ark., 2021; Moon ve ark., 2021; Nie ve ark., 2021). Bisfenol A'nın östrojenik aktivite göstermesi, albümine bağlı serbest formundan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Ye ve ark., 2005).

Tip 2 diabetes mellitus (tip 2 diyabet); periferik insülin direnci, pankreatik beta-hücre disfonksiyonu ve bunlara bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile karakterize kronik, endokrin bir hastalıktır (ADA, 2021). Dünyada diyabetle yaşayan 463 milyon insan (20-79 yaş aralığındaki popülasyonun %9,3'ü) bulunmakta ve bu rakamın 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabet, diyabetin en sık görülen türüdür ve dünyada diyabetle yaşayan insanların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (IDF, 2019). Ailede diyabet öyküsü, yaş, obezite, sedanter yaşam

tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, etnik köken, cinsiyet ve stres tip 2 diyabetin önemli risk faktörleri arasındadır (Bellou ve ark., 2018).

Tip 2 diyabetin önemli akut komplikasyonları arasında hipoglisemi, hiperosmolar hiperglisemik durum ve diyabetik ketoasidoz yer almaktadır. Uzun vadede ise retinopati, nöropati ve nefropati gibi önemli sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Tip 2 diyabete sahip bireyler; kardiyak, periferik arteriyel, serebrovasküler hastalıklar, katarakt ve non-alkolik karaciğer yağlanması gibi diğerk ciddi hastalıklar açısından da yüksek risk altındadır. Ayrıca, tüberküloz gibi bazı bulaşıcı hastalıkların da diyabetli bireylerde görülme olasılığı yüksektir (WHO, 2020).

Beslenme, tip 2 diyabet için önemli bir değıştirilebilir risk faktörüdür. Özellikle alınan karbonhidrat (CHO) miktarının ve kalitesinin tip 2 diyabet üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Tip 2 diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde, düşük glisemik indeksli (GI) ve glisemik yüklü (GY) bir beslenme modeli önerilmektedir. Düşük GI ve GY'li diyetlerin insülin direncinin iyileşmesinde ve kan glukozunun düşmesinde önemli etkileri bulunmaktadır (ADA, 2021; Livesey ve ark., 2019).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, endokrin bozucu bir kimyasal olan BFA'nın da tip 2 diyabet gelişimi üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Lee ve ark., 2020; Provisiero ve ark., 2016; Siddique ve ark., 2020). Bisfenol A'nın çeşitli hücrel ve moleküler mekanizmalar yolu ile karaciğer, iskelet kası, adipoz doku gibi hücrelerde insülin direncine ve pankreasın beta-hücrelerinde apoptoza veya disfonksiyona neden olabileceğı gösterilmiştir (Akash ve ark., 2020).

Obezite, sağlığı olumsuz etkileyebilecek düzeyde vücutta anormal düzeyde veya aşırı miktarda yağ birikmesi, olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2000). Bisfenol A'nın; tip 2 diyabet için değıştirilebilir majör risk faktörlerinden biri olan obezitenin gelişimini de etkileyebileceğı yapılan çeşitli in vivo, in vitro ve epidemiyolojik çalışmalarda saptanmıştır (Angle ve ark., 2013; Ariemma ve ark., 2016; Dalkan ve ark., 2020; Desai ve ark., 2018; Gao ve ark., 2020; Lee ve ark., 2021; Liu ve ark.,

2017; Moon ve ark., 2021). Bisfenol A çeşitli mekanizmalarla, obezitenin patofizyolojisinde yer alan adiposit disfonksiyonuna ve lipid agregasyonuna neden olmaktadır (Legeay ve Faure, 2017).

1.1. Bisfenol A (BFA)

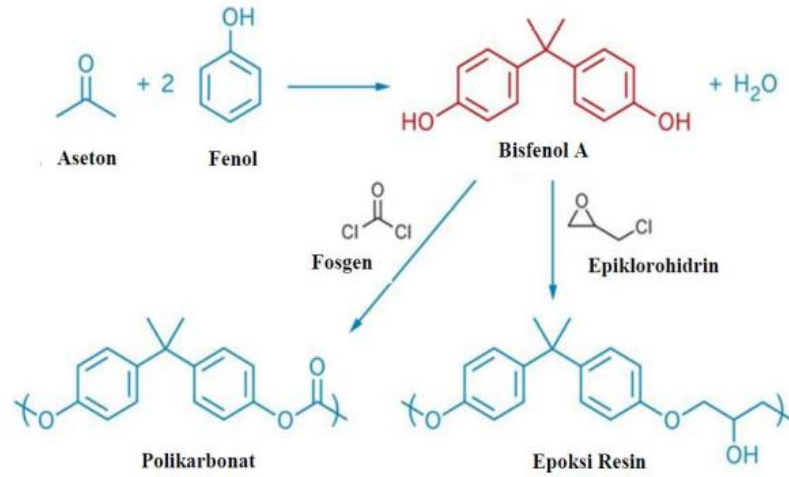
Bisfenol A, iki mol fenol ve bir mol aseton molekülünün yoğunlaştırılması ile sentezlenen endüstriyel bir kimyasaldır (Goodman ve Peterson, 2014). Molekül ağırlığı 228,291 g/mol ve kimyasal formülü $C_{15}H_{16}O_2$ 'dir. Bisfenol A'nın diğer özellikleri Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (Wells, 2019).

Çizelge 1.1. Bisfenol A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.

Özellikler	Değerler
Kimyasal Formülü	$(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$
IUPAC Adları	2,2-bis(4-hidroksifenil)propan / 4,4'-izopropilidenedifenol
Molekül Ağırlığı	228,291 gram/mol

İlk olarak 1891 yılında Rus bilim insanı Alexander Pawlowitsch Dianin tarafından sentezlenmiştir. Bisfenol A 1953 yılında polikarbonat plastik üretim sürecinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaya başlanmış; 1957'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 1958'de ise Avrupa'da kullanımı artmıştır. Günümüzde pek çok ülkede en yaygın kullanılan kimyasallardan biridir (Blankenship ve Coady, 2005).

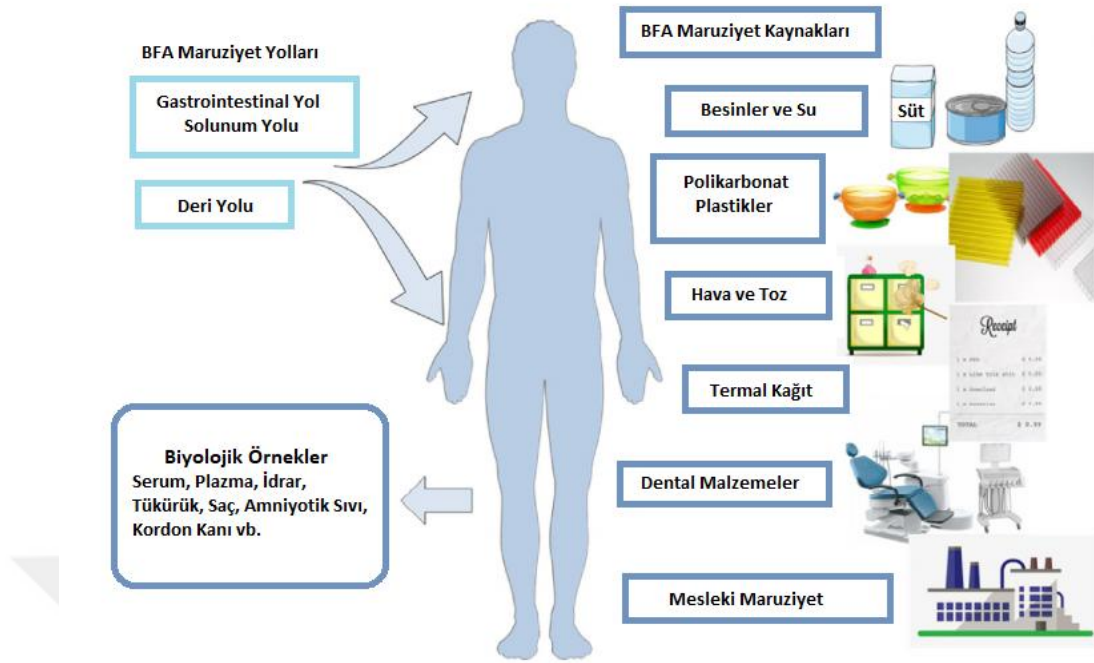
Bisfenol A, en çok polikarbonat plastikler ve epoksi reçinelerin yapımında kullanılmaktadır. Polikarbonat plastikler, ısıya ve darbeye karşı oldukça dayanıklı maddelerdir ve inşaat malzemeleri, uçak, otomobil ve oyuncak üretimi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca su şişeleri, bardak ve besin kaplarında da kullanılmaktadır. Epoksi reçineler ise besin kutuları, şişe kapakları ve su besleme borularının kaplanmasında ve bazı dental ürünlerin üretiminde kullanılmaktadır (Pivnenko ve ark., 2015 ve Vandenberg, 2014). Bisfenol A polikarbonat ve epoksi reçinesinin moleküler yapısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir (Ritter, 2011).



Şekil 1.1. BFA, Polikarbonat ve Epoksi Reçinesinin Moleküler Yapısı (Ritter, 2011).

1.1.1. Bisfenol A (BFA) Maruziyeti

İnsanların en fazla BFA'ya maruz kaldığı yol gastrointestinal sistem olup; bunu solunum ve deri yolu gelmektedir. İnsan vücuduna en fazla geçiş besinler ve su aracılığı ile olmakta, bunu hava ve toz izlemektedir. Daha az miktarlarda ise dermal malzemeler ve termal kağıtlar yolu ile geçiş olmaktadır. Ayrıca kasiyerlerde (termal kağıtlara sıklıkla temastan kaynaklı) ve BFA polimerleri içeren ürünleri üreten işçilerde, mesleki maruziyet görülmektedir. İnsan vücuduna girdikten sonra serum, plazma, tükürük, idrar vb. biyolojik örneklerde tespit edilebilmektedir (Ma ve ark., 2019) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. İnsanda BFA Maruziyetinin Yolları, Kaynakları ve BFA Tespitinin Biyolojik Örnekleri (Ma ve ark., 2019).

Martinez ve ark. (2017), İspanya’da yaptıkları bir çalışmada; günlük ortalama diyetle maruz kalınan BFA miktarı $0,715 \mu\text{g/kg}$ (vücut ağırlığı) /gün ve diyet dışı maruz kalınan miktarlar ise; soluma ile $5,90 \times 10^{-4}$ ve deri yolu ile $6,39 \times 10^{-5} \mu\text{g/kg/gün}$ olarak belirlenmiştir. Günlük maruz kalınan BFA miktarının %90’dan fazlası diyetle alınmaktadır (Geens ve ark., 2012).

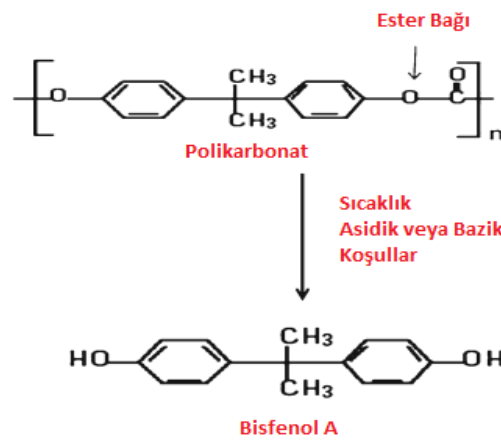
Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması’nda (National Health and Nutrition Examination Survey/NHANES) (2005-2010), 30 ülkenin tahmini diyetle aldıkları BFA miktarının yetişkinler için yaklaşık $0,03\text{-}0,07 \mu\text{g/kg}$ (vücut ağırlığı) /gün olduğu; çocuklarda (infantlar hariç) ve gebe kadınlarda ise diyetle alınan miktarın yetişkinlerden sırası ile 2 ve 1,4 kat daha fazla olduğu saptamıştır (Johns ve ark., 2016).

Yapılan bir araştırmada BFA’nın; yüksek tüketimlerinden dolayı en fazla sebze ve meyvelerden daha sonra et ve et ürünlerinden alındığı bildirilmiştir. Bunu sırası ile balık ve diğer deniz ürünleri, su, tahıllar, süt ve süt ürünlerinin takip ettiği gösterilmiştir (Martinez ve ark., 2017). Besinlerdeki BFA, kısmen bitkinin ve

hayvanın BFA'ya maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. Alınan miktarın büyük bir bölümü ise işleme ve paketleme sonucunda besinlere geçmektedir (Gorecki ve ark., 2017; Sakhi ve ark., 2014).

Bisfenol A polimerinden yapılmış besin kaplarından veya teneke kutulardan önemli miktarda BFA salınabilmektedir. Lorber ve ark. (2015), yaptıkları bir çalışmada; toplam diyetle BFA alımının 0,0126 µg/kg/gün, konserve besinler ile alınan miktarın ise 0,0124 µg/kg/gün olduğunu saptamış ve bu miktar konserve yiyeceklerin günlük BFA alımlarının büyük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir.

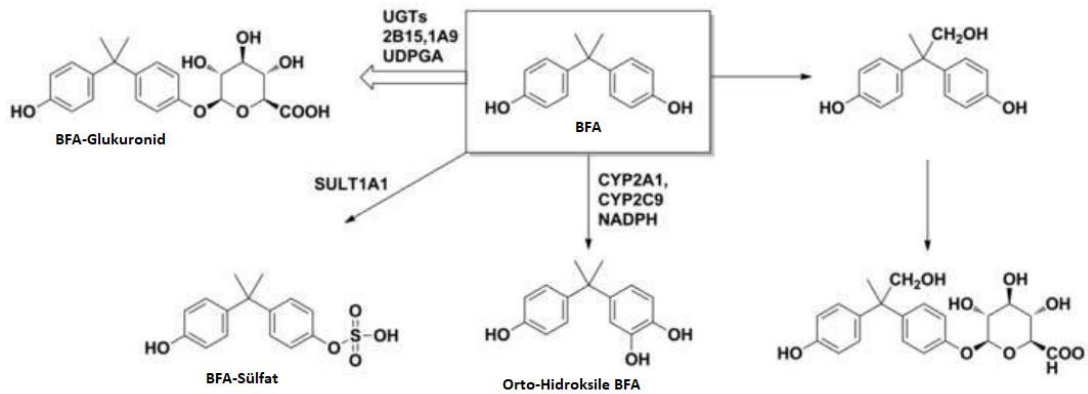
Depolama süresi, pH ve sıcaklık gibi bazı faktörler; BFA polimerleri içeren kaplardan BFA salınım hızını arttırabilmektedir (Chouhan ve ark., 2014). Bisfenol A molekülleri, plastik kapların üretiminde kullanılan polikarbonat plastikleri üretmek için "ester bağları" yardımı ile birbirine bağlanmaktadır. Bu ester bağları; yüksek sıcaklıkta (bu tür kaplarda saklanan yiyecekler mikro dalgada pişirildiğinde) ve bazı pH koşullarında (asidik veya bazik yiyecekler bu tür kaplarda uzun süre saklandığında) hidrolize uğramakta ve bu plastik kaplardan BFA'nın daha fazla sızmasına neden olmaktadır (Welshons ve ark., 2006). BFA'nın bazı koşullar altında polikarbonat plastiklerinden sızması Şekil 1.3'te gösterilmiştir (Staples ve ark., 1998).



Şekil 1.3. BFA'nın Bazı Koşullar Altında Polikarbonat Plastiklerinden Sızması (Staples ve ark., 1998).

1.1.2. Bisfenol A'nın Metabolizması-Toksikokinetiği

Kemirgenlerde, insan olmayan primatlarda ve insanlarda BFA'nın birçok metabolik yolu keşfedilmiştir. Bunlardan en önemlisi Faz II metabolizmasıdır (Doerge ve ark., 2010; Völkel ve ark., 2005). Oral yolla alınan BFA, hızlı bir şekilde karaciğerde ve bağırsakta geçiş metabolizmasına uğramakta ve gastrointestinal sistemden hızla emilmektedir (Faz I metabolizması). Ancak bu yolla BFA, büyük ölçüde metabolize edilememekte, süreç Faz II reaksiyonları ile gerçekleşmektedir (Matthews ve ark., 2001; Snyder ve ark., 2000). BFA'nın büyük bir kısmı (%69,5) karaciğerde ve bağırsak epitelinde üridin 5'difosfo-glukuronosiltransferazlar (UGTs) yardımı ile BFA-glukuronid metabolitine konjuge olmaktadır. BFA-glukuronid, BFA'nın ana metabolitidir ve hidrofilik olduğu için böbrekler yardımıyla idrarla kolayca vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Gramec Skledar ve ark., 2015; Hanioka ve ark., 2008). Oral yolla yüksek miktarda BFA alındığında BFA'nın diğer metabolitleri de oluşmaktadır. Küçük miktarda (%21,0) sülfotransferaz (SULT) enzimi yardımıyla BFA-sülfata konjuge olmaktadır. Bu konjuge olmuş metabolitleri inaktiftir yani östrojenik aktivite göstermemektedir (Suiko ve ark., 2000). Bisfenol A konjugatlarının oluşumu bir detoksifikasyon süreci olarak kabul edilmektedir (Şekil 1.4). Çok az miktarda (%9,5) BFA ise büyük oranda albümine bağlı olarak kanda serbest kalmaktadır ki; bu form östrojenik aktivite göstermektedir (Ye ve ark., 2005).



Şekil 1.4. BFA'nın Bazı Metabolitlere Dönüşümü (Ye ve ark., 2005).

Bisfenol A bir miktar soluma ve deri teması yolu ile de geçebilmektedir. Bu geçişte Faz I aşaması olmadığı için BFA'nın vücuttan atılması daha uzun sürede gerçekleşmektedir (Doerge ve ark., 2010).

Bisfenol A'nın yarılanma ömrü altı saatten daha azdır ve vücuttan 24 saat içinde uzaklaştırılmaktadır (Völkel ve ark., 2005). Kemirgenlerde, BFA'nın organizmada kalma süresini arttıran enterohepatik BFA-glukuronid sirkülasyonu gerçekleşmekte iken, insanlarda bu sirkülasyon gerçekleşmemektedir. (Pottenger ve ark., 2000). İnsanlarda enterohepatik BFA-glukuronid sirkülasyonunun olmaması, biliyer eliminasyon eşik değerinin (kemirgenlerde:350 Da; insanlarda:550 Da; BFA-glukuronid molekül ağırlığı:404 Da) daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Geens ve ark., 2012).

1.1.3. Bisfenol A İçin Ulusal Düzenlemeler

Birçok ülkede, hükümetlerin düzenlemeleri ve halkın baskıları sonucu diyetle maruz kalınan BFA'nın azaltılması için kısıtlamalar ve yasaklar getirilmektedir (Almeida ve ark., 2018). Örneğin Türkiye, Kanada ve birçok ülke, kurum ve kuruluş infantlar için kullanılan besin kaplarında BFA kullanımını yasaklamıştır (FDA, 2014; Health Canada, 2009; TGK, 2013; WTO, 2018).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority/EFSA), ilk kez BFA ile ilgili 2006 bir bildiri yayınlamış ve BFA'nın tolere edilebilir günlük alım düzeyini (TGA) 0,05 mg/kg/gün (50 µg/kg/gün) olarak belirlemiştir. Aynı zamanda infantlar, çocuklar ve yetişkinler için BFA alımını değerlendirmiş ve bu alım miktarlarının belirlenen TGA değerinin altında olduğunu belirtmiştir. Daha sonraki yıllarda EFSA yapılan çeşitli çalışmaları incelemiş ve belirlenen TGA değerinin azaltılmasının gerek olmadığı sonucuna varmıştır. Ancak Ocak 2015 yılında BFA maruziyeti ve toksisitesine ilişkin kapsamlı bir yeniden değerlendirme yayınlamıştır. Bisfenol A için TGA değerini 50'den 4 µg/kg/gün'e düşürmüş ve bu dozu geçici TGA değeri olarak belirlemiştir. Danimarka, Fransa, Almanya, Hollanda,

Norveç, İsveç ve İsviçre'den uzmanlar ve EFSA'dan belirlenen dört bağımsız araştırmacı ile 2018 yılında bir çalışma komisyonu oluşturulmuştur. Bu grubun BFA ile ilgili çalışmaları halen devam etmektedir.

Amerikan Kimya Konseyi (American Chemistry Consey/ACC) ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration/FDA) tarafından; Massachusetts Kongre Üyesi Edward Markey tarafından sunulan bir besin katkı maddesi dilekçesine yanıt olarak Temmuz 2012 yılında, bebek maması ambalajlarında kaplama olarak BFA bazlı epoksi reçinelerin kullanılması yasaklanmıştır (FDA, 2014). Sağlık Kanada, ise 2008 yılında besin ambalajlarından BFA'ya maruz kalmanın, infantlar da dahil olmak üzere Kanadalılar için hiçbir sağlık riski oluşturmadığını belirtmiştir. Ancak Kanada Hükümeti, 2009 yılında BFA'yı toksik bir madde olarak ifade etmiş ve bebek mamalarının amabalajlarında BFA kullanılmayacağını bildirmiştir (Health Canada, 2009). Avustralya ve Zelanda için Gıda Standartları Kurumu da (Food Standards Australia New Zealand/FSANZ) 2010 yılında Sağlık Kanada ile aynı görüşü belirtmiştir (FSANZ, 2010).

Ulusal Japon Gelişmiş Endüstriyel Bilim ve Teknoloji Enstitüsü (The National Institute of Advanced Industrial Science and Technology/AIST), 2011 yılında BFA için bir risk değerlendirmesi yaparak BFA'nın sağlık riskinin çok düşük olduğunu belirtmiş ve bu nedenle BFA kullanımı ile ilgili herhangi bir kısıtlama getirilmemiştir. Ancak üreticiler, herhangi bir kısıtlamama olmamasına rağmen bebek mamaları ambalajları ve biberonlarda BFA kullanmamışlardır (AIST, 2011).

Avrupa Birliği Komisyonu (European Commission/EC) 2018 yılında yayınladığı bir düzenleme ile, BFA'nın besinle temas eden ambalajlardan geçebilecek spesifik migrasyon limiti (SML) değerini 0,05 mg/kg olarak belirlemiştir (EC, 2018).

Dünya Ticaret Organizasyonu'nun (World Trade Organization/WTO) 2018 yılının son çeyreğinde yayınladığı bir taslak düzeltmesinde, besin ile temas eden malzemelerden BFA geçişi için SML değerini $\leq 0,05$ mg/kg olarak belirlenmiş;

bebekler için hazırlanmış besin maddeleri için kullanılan ambalajlarda BFA kullanımı yasaklanmıştır (WTO, 2018).

Türkiye’de ise BFA’nın SML değeri 0,6 mg/kg olarak belirlenmiş ve bebekler için polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde BFA kullanımı yasaklanmıştır (TGK, 2013).

1.1.4. Bisfenol A Maruziyetini Engellemek İçin Alınabilecek Önlemler

Bisfenol A’ya maruziyet en çok besinler ve su aracılığı ile olmaktadır (Almeida ve ark., 2018). Bu nedenle BFA’ya maruziyetin önlenmesi için yapılacak olan bireysel tercihler önem kazanmaktadır. Maruziyetin önlenmesinde yapılması gerekenler şunlardır (Health Canada, 2020; NIEHS, 2010):

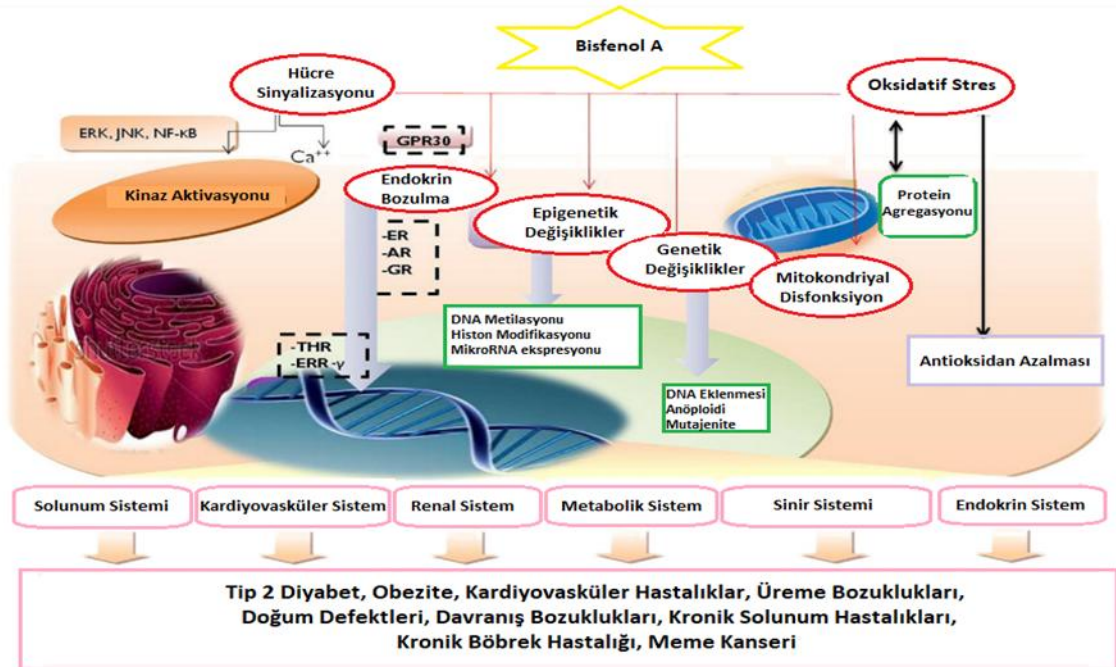
- Konserve kutuda saklanan ve paketli besinlerin tüketiminin azaltılması veya tüketilmemesi; daha çok taze besinlerin tüketiminin tercih edilmesi,
- Ortasında 7 rakamı olan üçgen geri dönüşüm ifadesi bulunan besin kaplarının ve biberonların kullanılmaması,
- Görünür şekilde hasar görmüş, lekelenmiş veya hoş olmayan bir kokusu olan plastiklerin ve kapların kullanımından kaçınılması,
- Sadece mikrodalgaya uygun olarak etiketlenmiş cam veya besin sınıfı plastik kapların kullanılması,
- Besinleri saklarken paslanmaz çelik, cam, porselen veya besin sınıfı plastik kapların kullanılması,
- Polikarbonat plastik kapların bulaşık makinesinde yıkanılmasından kaçınılması,
- Çocuklara oyuncak alırken BFA içermeyenlerin tercih edilmesi (özellikle iki yaşın altındaki çocuklar),
- Mobilyalar ve evde bulunan malzemelerden havaya BFA geçebilmektedir. Bu nedenle kapalı ortamların sürekli havalandırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, alınabilecek bu basit önlemlerle BFA maruziyeti azaltılabilmekte ve bu sayede BFA kaynaklı sağlık problemlerinin önüne geçilebilmektedir.

1.2. Bisfenol A'nın Sağlık Üzerine Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Bisfenol A'nın sağlık üzerine etkileri konusunda yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar; Tip 2 diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, doğum defektleri, gelişim bozuklukları, respiratuvar hastalıklar, davranış bozuklukları, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi insanlarda sıklıkla görülen önemli hastalıkların gelişimi ile BFA maruziyet dozu arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Farrugia ve ark., 2021; Hafezi ve Abdel-Rahman, 2019; Inadera, 2015; Ko ve ark., 2014; Liang ve ark., 2020; Mahemuti ve ark., 2017; Moon ve ark., 2021; Nie ve ark., 2021).

Bisfenol A'nın bu hastalıklar üzerindeki olası etki mekanizmaları Şekil 1.5'te gösterilmiştir (Rezg ve ark., 2014).



Şekil 1.5. BFA'nın Çeşitli Hastalıklar Üzerindeki Etki Mekanizmaları (Rezg ve ark., 2014).

Bisfenol A'nın bu hastalıklar üzerindeki olası etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

1.2.1. Genetik Hasar

Genetik hasarlar, özellikle karsinogenez ve teratogenez bağlamında birçok hastalık için önemli bir gelişim mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıklar; kromozomal anormallikler (anöploidi, klastojenite gibi) ve DNA hasarları (DNA zinciri kırılmaları, gen mutasyonu gibi) sonucunda meydana gelmektedir (Rezg ve ark., 2014).

İn vitro çalışmalar; BFA'nın insanlarda infertiliteye, düşüklere ve doğum defektlerine neden olabilen anöploidi ve mutajeniteyi indüklediğini göstermiştir (George ve ark., 2008; Johnson ve Parry, 2008).

Bisfenol A, DNA hasarında da potansiyel bir rol oynamaktadır. Ramos ve ark. (2019), yaptıkları bir çalışmada; BFA'nın insan epitel tip 2 hücrelerinde (HEp-2) DNA hasarında artışa ve insan akciğer fibroblastlarında (MRC5) oksidatif hasara neden olduğunu gözlemiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise; BFA'nın submikromolar konsantrasyonunun insan hepatositlerinde hücre-siklus protein ekspresyonunu arttırarak ve DNA sentezini teşvik ederek, DNA hasarına ve proliferasyonuna yol açtığı saptanmıştır (Kim ve ark., 2018). Ayrıca BFA, telomeraz aktivitesini inhibe ederek DNA hasarına yol açabilmektedir. Telomeraz, farklı türlerde kromozom stabilitesini ve hücre canlılığını korumada önemli bir rol oynamaktadır (Herz ve ark., 2017).

Bisfenol A'nın mitokondriyal DNA'da da hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Yirmi dört saat boyunca doza bağımlı BFA uygulaması sonucunda, mitokondriyal disfonksiyon ve enerji üretiminde bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca hücre apoptozunda ve oksidatif strese de bir artış saptanmıştır (Bosch-Panadero ve ark., 2018).

1.2.2. Epigenetik Değişiklik

Yapılan çalışmalarda; tip 2 diabetes mellitus, kanser, yaşlanma, kronik böbrek hastalıkları ve aterosklerozis gibi birçok sağlık sorunlarının altında yatan sebepler arasında epigenetik değişiklikler gösterilmektedir (Dwivedi ve ark., 2011; Gravina ve Vijg, 2010; Liu ve ark., 2008; Lund ve Zaina; 2011). Epigenetik değişiklikler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlanmamış RNA (mikroRNA) regülasyonu olarak üç ana başlıkta incelenmektedir (Rezg ve ark., 2014). Bisfenol A'nın epigenetik değişiklikleri indüklediği de gösterilmiştir (Ma ve ark., 2019).

Metilasyon, DNA molekülüne metil gruplarının eklenme sürecidir ve gen transkripsiyonunda rol almaktadır (Grossniklaus ve ark., 2013). Yuan ve ark. (2019), yaptıkları bir çalışmada; BFA'nın DNA metil-transferaz ekspresyonunu artırarak DNA hiper-metilasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Gebe farelerle yapılan bir başka çalışmada ise; BFA'nın bu etkisinin plasenta oluşum sürecinde bozukluğa ve preeklampsiye neden olabileceği bildirilmiştir (Ye ve ark., 2019). Ayrıca BFA, glutamat transporter Slc1a1'de de DNA metilasyonunu artırarak nörodavranışsal gelişimi bozabilmektedir (Wolstenholme ve ark., 2011). Kurian ve ark. (2016), yaptıkları bir çalışmada; BFA'nın GnRH promoterinde histon 3 lizin 4 trimetilasyonda bir azalmaya neden olabileceğini ve bu yolla da nöroendokrin kontrolü bozabileceğini saptamıştır.

Kodlanmamış RNA (mikroRNA); genomdan transkripsiyon yapan ve proteinlere çevrilmeden, RNA olarak biyolojik işlevlerini yerine getiren bir RNA türüdür (Rodosthenous ve ark., 2019). Li ve ark. (2014), BFA'nın onkojenik bir özellik gösteren miR-19a ve miR-19b ekspresyonlarını arttırdığını bulmuşlardır.

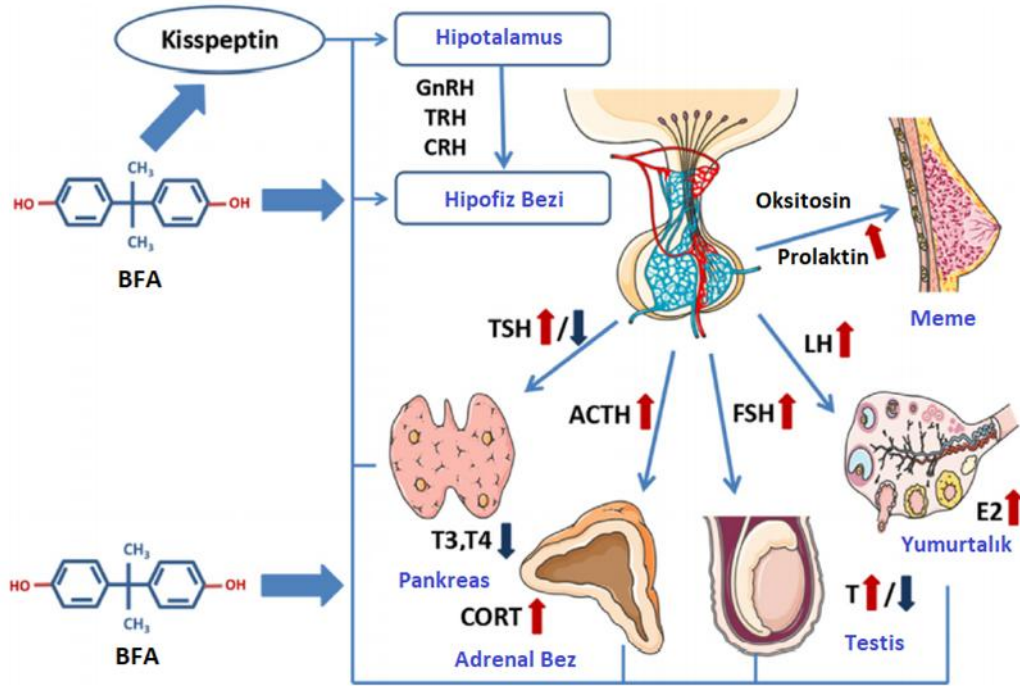
1.2.3. Endokrin Bozulma

Endokrin bozulma; hormonların salgılanmasında bir değişiklik, hormon-reseptör etkileşiminin engellenmesi ve dolaşımdaki hormonların metabolizmasındaki

değişiklikler sonucunda meydana gelebilmektedir ve doğum defektleri, üreme, gelişimsel, metabolik, immün ve nörodavranışsal bozuklukların yanı sıra hormona bağlı kanserler de dahil olmak üzere çok çeşitli sağlık problemlerine neden olabilmektedir (Vandenberg ve ark., 2009).

Bisfenol A, endokrin sistemin fonksiyonlarını olumsuz etkileyen bir ksenoöstrojendir. Bisfenol A'nın endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkileri Şekil 1.6'da gösterilmiştir (Ma ve ark., 2019). Bisfenol A'nın doğal bir östrojen olan 17-östradiol'e (E2) benzer şekilde davrandığı kanıtlanmıştır (Flint ve ark., 2012). Bisfenol A, E2 ile östrojen reseptörlerine (ER) bağlanmada rekabete girmektedir. BFA'nın ER'lere bağlanma afinitesi E2'ye kıyasla 1000-10000 kat daha düşük bulunmasına rağmen düşük dozlarda bile endokrin bozucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Alonso-Magdalena ve ark., 2012).

Bunun yanı sıra BFA; hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG), hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ve hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) eksenlerinde feedback kontrol sistemini bozabilmektedir (Şekil 1.6) (Ma ve ark., 2019). Bisfenol A'nın HPG eksenini üzerindeki olumsuz etkisi kisspeptin aracılığı ile olmaktadır. Bozulmuş kisspeptin ekspresyonu, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonunun (GnRH) aşırı salınımına, bu da hipofiz bezinden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormonun (LH) salınımının artmasına neden olmaktadır. Bu hormonların artışı östrojen ve testosteron (T) gibi cinsiyet hormonlarının salınımını bozmaktadır (Kurian ve ark., 2015; Xu ve ark., 2018). Genel olarak HPG eksenindeki bu bozukluk kadınlarda infertiliteye, erkeklerde ise spermatojenik bozukluklara sebep olmaktadır (Ma ve ark., 2019).



Şekil 1.6. BFA'nın Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri (Ma ve ark., 2019).

Bisfenol A, kortizol (CORT) ve deksametazon hormonları gibi glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanabilmekte ayrıca mineralokortikoid (MR) ve glukokortikoid (GR) reseptörlerinin ekspresyonunu regüle edebilmektedir (Prasanth ve ark., 2010). HPA eksenindeki bu etkileriyle cinsiyete özgü nörodavranışsal bozukluklara yol açmaktadır (Chen ve ark., 2014).

Bisfenol A, ayrıca tiroid hormonu reseptörlerine bağlanabilmekte ve hipofiz bezinden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salınımını bozabilmektedir. Bu durum serum tiroid hormonlarının seviyelerinde (T3:Triiyodotironin ve T4:Tiroksin) bir azalmaya sebep olmaktadır (Fernandez ve ark., 2018). Bisfenol A'nın HPT eksenindeki bu olumsuz etkileri nörogelişimsel bozukluklara ve metabolizma bozukluklarına yol açmaktadır (Oliveira ve ark., 2017).

1.2.4. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri'nin (ROS) üretiminin artması veya antioksidan savunma kapasitenin azalması oksidatif dengeyi bozarak mitokondride lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücrenin tüm bileşenlerinin modifikasyonuna ve redoks-aktif faktörlerin oksidatif modifikasyonu ile de sinyal yollarının aktive veya inaktive edilmesine neden olabilmektedir (Kaur ve ark., 2014). Oksidatif stres; yaşlanmada ayrıca iskemik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve kanser gibi birçok patolojik bozukluğun gelişiminde rol oynamaktadır (Lenaz, 2012).

Bisfenol A'nın çeşitli yollarla oksidatif stresi arttırdığı kanıtlanmıştır. Oluşan bu durumun nedenleri BFA'nın antioksidan enzimleri azaltarak, ROS'ları ve serbest radikal düzeylerini arttırmasından ve lipid peroksidasyonunda artışa yol açmasından kaynaklanabilmektedir (Olukole ve ark., 2019). Yang ve ark. (2009), yaptıkları bir çalışmada; idrar BFA konsantrasyonu ile malondialdehit (MDA), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Hassan ve ark. (2012), BFA'nın karaciğerde hepatoksisiteye neden olan ROS oluşumunu arttırdığı ve antioksidan gen ekspresyon seviyesini azalttığını bildirmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise, uzun süreli BFA maruziyetinin yetişkin erkek ratların akciğer dokusunda MDA ve interlökin-18 (IL-18) seviyelerini arttırdığı ve antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerini ise azalttığı gözlenmiştir (Abedelhaffez ve ark., 2017). Ayrıca BFA'nın Wistar ratların böbreklerinde glutatyon (GSH), mitokondriyal ROS ve LPO oluşumunu arttırdığı ve katalaz (CAT) aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir (Shirani ve ark., 2019). Gong ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada ise; BFA'nın neden olduğu oksidatif stresin; pankreas hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan bir hormon olan insan adacığı amiloid polipeptidinin (hIAPP) toksik agregasyonuna sebep olarak, tip 2 diabetes mellitus gelişiminin nedenlerinden biri olan β -hücre ölümüne neden olduğunu saptamıştır.

1.2.5. Hücre Sinyal Mekanizması

Bisfenol A'nın; intraselüler kalsiyumu (Ca), sinyal düzenleyici kinazın (ERK) ve c-Jun N-terminal kinazın (JNK) ekstraselüler fosforilasyonunu ve ayrıca nükleer faktör Kb'nin (NF-Kb) nükleer translokasyonunu artırarak hücre sinyal mekanizmalarını etkileyebileceği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2008). Artan Ca, ROS, ERK ve JNK'nin de HT-22 hücrelerinde hücre apoptozunun indüklenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (Vinas ve ark., 2012; Vinas ve Watson, 2013).

1.3. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), pankreastan insülin salınımında, hücrelerin insüline duyarlılığında veya her ikisinde de bozukluk sonucu meydana gelen hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik ve küresel bir hastalıktır (Ulusal Diyabet Konsensus grubu, 2019).

Diyabetin tipik semptomları olan poliüri ve polidipsiden yaklaşık 3500 yıl önce Mısır metinlerinde bahsedilmiş ve 'diyabet' terimi ilk kez Kapadokyalı Aretaeus tarafından MS (milattan sonra) 1. yüzyılda kullanılmıştır. İdrardaki tatlılık ise ilk kez MS 5. yüzyılda Hindistan'da fark edilmiştir ve bu özelliğinden dolayı İngiliz Dr. Thomas Willis tarafından 1675 yılında bu hastalık 'Diabetes Mellitus' olarak adlandırılmıştır. 'Mellitus' Latince'de 'bal' anlamına gelmektedir (Ahmed, 2002; Mekala ve Bartoni, 2020). Daha sonra 19. yüzyılda kimya ve tıptaki gelişmeler sonucunda bu tatlığın glukozdan kaynaklandığı ve bu hastalığın pankreastaki hücrelerle ilgili olduğu bulunmuştur. Yiminci yüzyılın başlarında diabetes mellitusun farklı fenotiplerini tanımlamıştır (Chowdhury, 2019).

Tüm diyabet türlerinde ortak olan temel özellik, pankreasın beta hücrelerinin işlevini kaybetmesi veya yıkımıdır. İnsan vücudunda pankreas, beta hücrelerini 30 yaşından sonra yenileyememektedir. Birçok mekanizma, işlevde bir düşüşe veya beta hücrelerinin tamamen yok olmasına neden olabilmektedir. Bu mekanizmalar

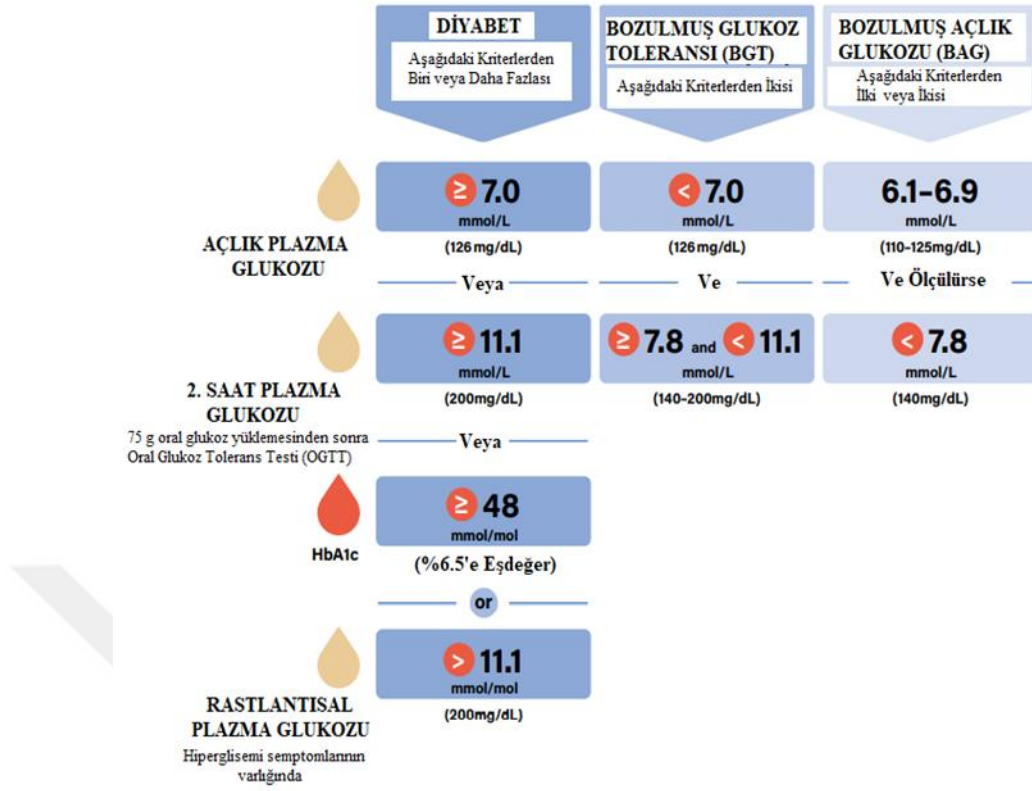
arasında genetik yatkınlık ve anormallikler, epigenetik süreçler, insülin direnci, oto-immünite, eşzamanlı hastalıklar, inflamasyon ve bazı çevresel faktörler yer almaktadır (WHO, 2020).

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri tarafından üretilen ve glukozun enerji üretmek için kan dolaşımından vücuttaki hücrelere geçmesini sağlayan önemli anabolik bir hormondur. Ayrıca protein ve yağ metabolizması için de esansiyeldir. İnsülin üretememek veya insüline karşı gelişen direnç hiperglisemiye yol açmaktadır ve uzun vadede kontrol edilemediğinde hiperglisemi, çeşitli dokulara ve organlara ciddi zararlar verebilmektedir. (IDF, 2019).

Diyabetin klinik bulguları ve belirtileri arasında; polifaji veya iştahsızlık, polidipsi, poliüri, noktüri, ağız kuruluğu, vücut ağırlığı kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, idrar yolu ve mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruluk ve yorgunluk yer almaktadır (Ulusal Diyabet Konsensus grubu, 2019). Diyabetin uzun vadeli spesifik komplikasyonları arasında retinopati, nefropati ve nöropati yer almaktadır. Diyabetli bireyler kardiyak, periferik arteriyel, serebrovasküler hastalıklar, katarakt ve non-alkolik karaciğer yağlanması gibi diğer ciddi hastalıklar açısından da yüksek risk altındadır. Ayrıca, tüberküloz gibi bazı bulaşıcı hastalıkların da diyabetli bireylerde görülme olasılığı yüksektir (WHO, 2020).

Diyabet insidansı giderek artan, dünyanın her yerinde görülebilen ciddi küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation /IDF, 2019) verilerine göre dünyada diyabetle yaşayan 463 milyon insan (20-79 yaş aralığındaki popülasyonun % 9,3'ü) bulunmakta ve bu rakamın 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Diyabet ve prediyabet için belirlenmiş tanı kriterleri Şekil 1.7'de gösterilmiştir (IDF, 2019; WHO, 2016).



Şekil 1.7. Diyabet ve Prediyabet İçin Belirlenmiş Tanı Kriterleri (IDF, 2019; WHO, 2016).

Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.

Rastlantısal plazma glukozu, besin alımına bağlı olmadan günün herhangi bir saatinde ölçülebilmektedir.

Amerikan Diyabet Derneği, 39-47 mmol/mol (%5,7-6,4) arasındaki HbA1c değerleri ile 'prediyabet' tanısını ve açlık plazma glukozu 5,6 ile 6,9 mmol / L (100-125 mg /dL) arasında olduğunda 'bozulmuş açlık glukozu' teşhisini koymayı önermektedir.

Çizelge 1.2'deki tarama kriterleri yok ise diyabet için tarama yapılmaya 45 yaşında başlanması ve sonuçlar normal ise de riskli bireylerde testlerin en az 1-3 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Tip 1 Diabetes Mellitus'a (tip 1 diyabet) yönelik önleme ve geciktirme girişimleri ile ilgili etkin yöntemlerin olmamasından kaynaklı olarak tip 1 diyabet için tarama önerilmemekte ancak tip 1 diyabetli hastaların birinci derecede yakınlarında otoantikör bakılabileceği belirtilmektedir (ADA, 2018).

Çizelge 1.2. Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri.

Beden Kütle İndeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m ² olanlar ve aşağıdaki ek risk faktörü olanlar:
Fiziksel inaktivite
1. ve 2. derece akrabalarda diyabet öyküsü
Yüksek riskli etnik popülasyondan olma (Güney Asyalı, Hispanik, Afro-Karayip)
GDM öyküsü veya doğum ağırlığı ≥ 4 kg bebeğe sahip olma
Hipertansiyon varlığı ($\geq 140/80$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi görme)
HDL-kolesterol < 35 mg/dL veya/ve Trigliserit > 250 mg/dL
Polikistik Over Sendromu (PCOS) varlığı
HbA1C $\geq 5,7$, BGT veya BAG varlığı
İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (ciddi obezite, akantozis nigricans gibi)
Kardiyovasküler hastalık varlığı
Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar
Organ transplantasyonu yapılmış hastalar

Diyabet, etiyolojik olarak ADA'nın sınıflamasına göre temelde dört gruba ayrılmaktadır: tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler (ADA, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization/WHO, 2020) ayrıntılı sınıflaması ise Çizelge 1.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 1.3. Dünya Sağlık Örgütü’nün Diyabet Sınıflaması ve Özellikleri

Diyabet Türleri	Özellikleri
Tip 1 Diabetes Mellitus	Beta hücre yıkımı (çoğunlukla immün kaynaklı) ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize; en sık çocuklukta ve erken yetişkinlikte görülmektedir.
Tip 2 Diabetes Mellitus	En yaygın türüdür. Çeşitli derecelerde beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile karakterizedir. Yaygın olarak obezite ile ilişkilidir.
Diyabetin Hibrit Türleri	
Yavaş Gelişen, Yetişkinlikte Görülen İmmün Kaynaklı	Yetişkinlikte görülen ve yavaş gelişen Tip 1 diyabete benzeyen türüdür. Sadece tek bir GAD otoantikorı görülmektedir.
Ketoza Eğilimli Tip 2 Diyabet	Ketozis ve insülin eksikliği ile karakterizedir. İmmün kaynaklı olmayan ketoz atakları yaygındır.
Diğer Spesifik Türler	
Monojenik Diyabet	
Beta-hücre Fonksiyonunun Monojenik Defekti	Spesifik gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır. Bazıları neonatal dönemde bazıları da erken yetişkinlikte ortaya çıkan farklı tedavi gerektiren birkaç klinik belirtilere sahiptir.
İnsülin Etkisinin Monojenik Defekti	Spesifik gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır. Obezite olmaksızın şiddetli insülin direnci görülmekte ve beta hücreleri insülin direncini telefi edemediği durumda diyabet gelişebilmektedir.
Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Pankreası etkileyen çeşitli durumlar sonucunda hiperglisemi gelişebilmektedir (travma, tümör, inflamasyon...).
Endokrin Bozukluklar	İnsülin antagonisti olan hormonların aşırı sekresyonu sonucu gelişebilmektedir.
İlaç veya Kimyasal Etkiler	Bazı ilaçlar ve kimyasallar insülin sekresyonunu ve etkisini olumsuz etkileyebilmekte veya beta hücrelerini yok edebilmektedir.
Enfeksiyon Kaynaklı Diyabet	Bazı virüsler beta hücrelerini yok edebilmektedir.
İmmün Kaynaklı Olmayan Diyabetin Yaygın Olmayan Spesifik Formları	Nadir olarak görülen immün kaynaklı hastalıklarla ilişkilidir.
Diyabetle İlişkili Olan Diğer Genetik Sendromlar	Bazı genetik bozukluklar veya kromozomal anormallikler diyabet gelişim riskini artırmaktadır.
Sınıflandırılmayan Diyabet	Diğer kategorilere uymayan diyabeti tanımlamak için kullanılmaktadır.
İlk Olarak Gebelikte Tanı Konulan Hiperglisemi	
Gebelikteki Diabetes Mellitus	Gebelik sırasında tanı konulan Tip 1 veya Tip 2 diyabet için kullanılmaktadır.
Gestasyonel Diabetes Mellitus	Gebelikteki diyabet tanısı için kullanılan eşiklerin altındaki hiperglisemiyi tanımlamak için kullanılmaktadır.

1.4. Prediyabet

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG), normal aralığın üzerinde ve önerilen diyabet tanı eşığının altında olan yüksek kan glukozu seviyelerini tanımlamak için kullanılmaktadır. “Prediyabet”, “diyabet olmayan hiperglisemi” ve “intermediate hiperglisemi” bu tanımlamaları ifade etmek için kullanılan terimlerdir (NCVIN, 2015). Bozulmuş glukoz toleransı ve BAG tanımlarının konması; gelecekte tip 2 diyabet gelişimini önlemek ve kardiyovasküler hastalık

(KVH) gelişim riskini azaltmak için oldukça önemli olmaktadır (Heianza ve ark., 2011; Richter ve ark., 2018; Tabak ve ark., 2012).

Bozulmuş glukoz toleransı ve BAG'den sonra tip 2 diabetes mellitus gelişimi; hipergliseminin derecesi, yaş ve vücut ağırlığı gibi faktörlerle ilişkilidir (Howells ve ark., 2016). Bozulmuş glukoz toleransı ve BAG tansından beş yıl sonra tip 2 diyabet gelişim insidansının sırası ile %26 ve %50 olduğu tahmin edilmektedir (Richter ve ark., 2018).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF, 2019) verilerine göre dünyada 'bozulmuş glukoz toleransı' tanısı alan 373,9 milyon insan (20-79 yaş aralığındaki popülasyonun %7,5'i) bulunmakta ve bu rakamın 2045 yılında ise 548,4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

1.5.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Tip 2 diabetes mellitus (tip 2 diyabet); periferik insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve yetersiz insülin salınımı ve bunlara bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile karakterize yaygın bir kronik metabolik bozukluktur (Chatterjee ve ark., 2017).

Tip 2 diyabette hiperglisemi, başlangıçta vücut hücrelerinin insüline tam olarak yanıt verememesinin bir sonucudur ve bu durum "insülin direnci" olarak adlandırılmaktadır. İnsülin direnci durumunda, insülin hormonu etkisizdir ve zamanla insülin üretiminde bir artışa neden olmaktadır. Daha sonra pankreasın beta hücrelerinin gereksinime yetişememesinin bir sonucu olarak yetersiz insülin üretimi de gelişebilmektedir (Gregg ve ark., 2014; IDF, 2019). Tip 2 diyabet yaygın olarak yaşlı erişkinlerde görülmekte, ancak artan obezite seviyeleri, fiziksel inaktivite ve

sağlıksız beslenme alışkanlıkları nedeni ile çocuklarda ve genç yetişkinlerde de giderek daha fazla görülmektedir (Fazeli ve ark., 2015).

Diyabet; insidansı giderek artan, dünyanın her yerinde görülebilen ciddi küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tip 2 diyabet ise en yaygın görülen diyabet türüdür ve dünyada görülen tüm diyabetlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF, 2019) verilerine göre dünyada diyabetle yaşayan 463 milyon yetişkin insan (20-79 yaş aralığındaki popülasyonun %9,3'ü) bulunmakta ve bu rakamın 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. En fazla Batı Pasifik Bölgesi'nde (163 milyon) görülürken bunu sırası ile Güney Doğu Asya (88 milyon) ve Amerika (80 milyon) takip etmektedir. Ülkeler bazında ise en fazla Çin'de (116.4 milyon) görülürken bunu sırası ile, Hindistan (77 milyon) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (31 milyon) takip etmektedir. Türkiye'de ise diyabetle yaşayan yaklaşık 6.6 milyon yetişkin bulunmakta, bu rakamın 2045 yılında 10.4 milyona ulaşacağı tahmin edilmekte ve Türkiye'nin bu rakamla dünya sıralamasında ilk 10 ülke içerisinde yer alacağı düşünülmektedir.

1.5.2. Etiyopatogenezi

Tip 2 diabetes mellitusun (tip 2 diyabet) etiyopatogenezi karmaşıktır; genetik ve çevresel faktörlerin (vücut ağırlığı, fiziksel aktivite düzeyi, sigara-alkol kullanımı, BFA maruziyeti, vb.) etkileşimini içermektedir. Patofizyolojik olarak tip 2 diyabette üç temel anormallik gözlenmektedir:

1. Periferik dokularda (adipoz doku, iskelet kası) ve karaciğerde insüline karşı gelişen direnç,
2. Glukoza duyarlı insülin salınımında bozulma,
3. Hepatik glukoz üretiminde artmadır.

Genetik, çevresel ve patofizyolojik faktörlerin tip 2 diyabetin klinik başlangıcına neden olduğu ve bu faktörlerin etkileşime girdiği mekanizmalar hala

kesin olarak bilinmemesine rağmen, bu konuda yapılan çalışmalarla çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (Şekil 1.8) (Defronzo, 2010; Polonsky ve Burant, 2016).

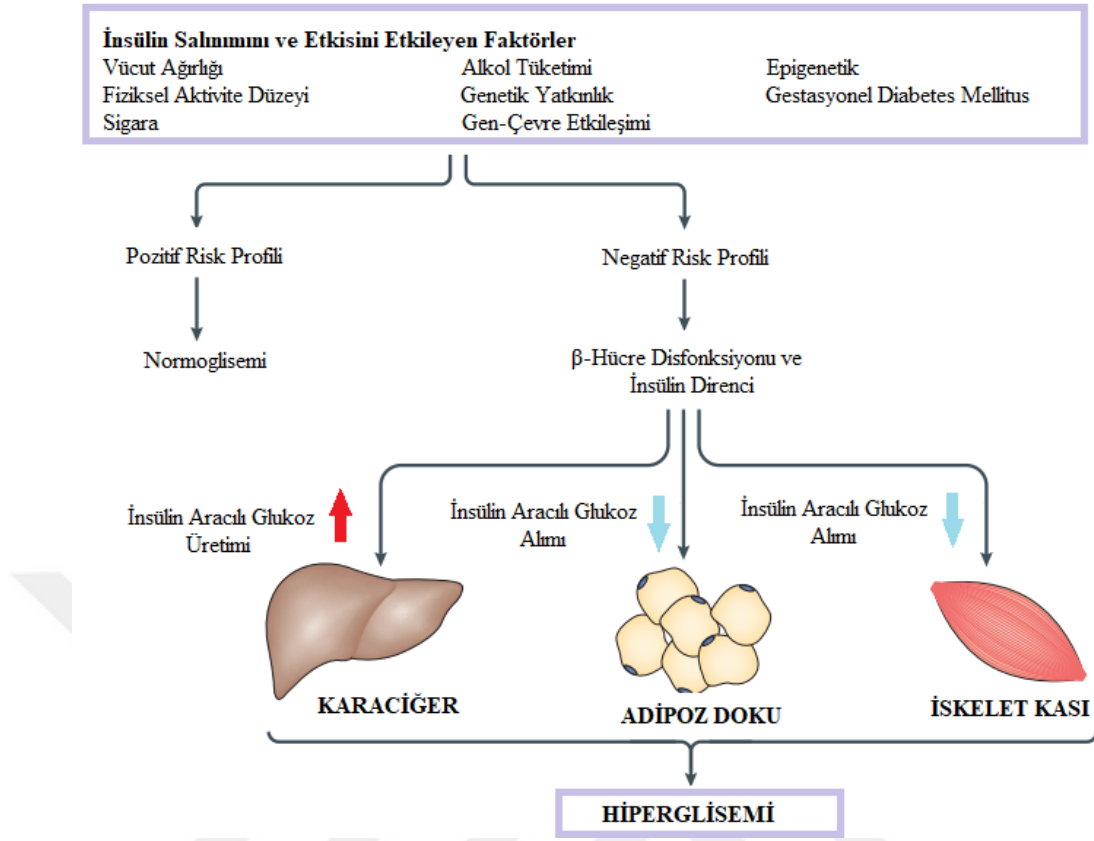
Periferik dokularda (iskelet kası ve adipoz doku) ve karaciğerde çeşitli nedenlerle meydana gelen insülin direnci; kan plazma glukoz seviyelerinde artışa (hiperglisemi) neden olmaktadır (Polonsky ve Burant, 2016). Periferik dokularda meydana gelen insülin direnci sonucunda glukoz alımı azalmakta, karaciğerdeki insülin direnci ise glukoneogenez ve glukojenolizin insülin tarafından baskılanamaması sonucu hepatik glukoz üretiminin artmasına sebep olmaktadır (Zheng ve ark., 2018). Meydana gelen bu artışı telafi etmek için pankreasın beta hücreleri daha fazla insülin üretmekte fakat kan glukoz seviyelerinde insülin direncinden dolayı istenen düşüş sağlanamamaktadır. Bu durum, pankreasın beta hücrelerinde hasara ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar hiperinsülineminin de insülin reseptör sayılarında azalmaya ve post-reseptör mekanizmalarda bozulmaya yol açarak insülin direncini arttırdığını göstermiştir (Choubey ve ark., 2020; Olefsky, 1985; Sbraccia ve ark., 1996). Adipoz dokuda meydana gelen direnç aynı zamanda insülinin lipolizi baskılayamamasının sonucu olarak serbest yağ asitlerinin (SFA) üretiminin artmasına, kanda artan SFA ise pankreasın beta hücrelerinde hasara yol açabilmektedir (Benito-Vicente ve ark., 2021). Çeşitli nedenlerle pankreasın beta hücrelerinde oluşan hasar sonucunda birinci ve ikinci faz insülin salınımında azalma meydana gelmektedir (Chavez ve Henry, 2006). Pankreasın beta hücrelerinin ömür boyu gerçekleşen insülin duyarlılığındaki azalmalara uyum sağlayamaması sonucu tip 2 diyabet hastalığı gözlenmektedir (Polonsky ve Burant, 2016). İnsülin direnci; insülin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlar veya post-reseptör mekanizmaların bozulması sonucu oluşmaktadır. İnsülin direncine neden olan post-reseptör mekanizmalar arasında;

- a. Hücresel substratların fosforilasyonundan sorumlu olan protein kinaz B aktivitesinin bozulması,

- b. Fosforile edilmiş hücre içi substratları bağlayan ve sinyalleri ileten sitosolik proteinler olan insülin reseptörü substrat-1 ve 2 (IRS1 ve 2)'in ekspresyonunun azalması ve
- c. Glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) taşıyıcı proteininin ekspresyonunda görevli olan fosfoinositid 3 kinaz (PI3K) proteininin aktivasyonunda bozulma gösterilebilmektedir (Cho ve ark., 2001; Czech ve Corvera, 1999; Taylor ve ark., 1990).

Tip 2 diyabet gelişiminde kritik bir öneme sahip olan obezite, insülin sinyalizasyonunda görevli olan anahtar moleküllerin ekspresyonunda ve aktivitesinde değişikliklere yol açmaktadır. Bunun, adipositlerden salgılanan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) aracılığı ile gerçekleştiği saptanmıştır. TNF- α ; insülin reseptör sayısını azaltarak ve IRS1, PI3K, protein kinaz B aktivasyonunu bozarak insülin direncine neden olmaktadır (Ahmed ve ark., 2021; Nieto-Vazquez ve ark., 2008; Maury ve Brichard, 2010; Quing ve ark., 2018).

Genetik olarak tip 2 diyabet monogenik (Tip A insülin direnci, lipoatrofik diyabet, PPAR γ =Peroksizom proliferator-aktif edici reseptör- γ , insülin reseptör ve mitokondriyal genlerde mutasyon) ve poligenik formlardan oluşmaktadır ve 100'e yakın genetik varyantın tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Polonsky ve Burant, 2016). Monogenik formlar nadir görülürken poligenik formlar daha yaygın olarak görülmektedir. Poligenik formlarda; insülin sekresyonunda, duyarlılığında ve glukoz homeostazında görevli olan kalpain-10, kir 6.2, hepatosit nükleer faktör-4 α (HNF-4 α) ve transkripsiyon faktörü-7 benzeri 2 (TCF7L2) genlerinde mutasyonlar tespit edilmiştir (Gagnoli ve ark., 2004; Li, 2013; Qie ve ark., 2020; Verma ve ark., 2021; Wan ve ark., 2015; Wang ve ark., 2018; Wei ve ark., 2016).

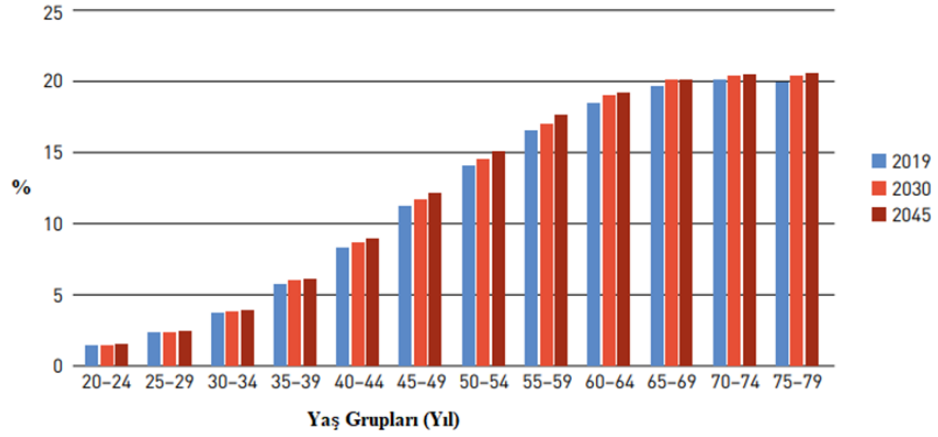


Şekil 1.8. Tip 2 Diabetes Mellitusun Etiyopatogenezi (Polonsky ve Burant, 2016).

1.5.3. Risk Faktörleri

Tip 2 diyabet, tedavi edilemediği takdirde ciddi komplikasyonlara neden olan ve hiperglisemi ile karakterize önemli bir halk sağlığı sorunudur (Polonsky ve Burant, 2016). Son 20 yılda bu hastalıkla yaşayan birey sayısında iki kattan daha fazla bir artış yaşanmıştır (Zimmet ve ark., 2014).

Yaş, Tip 2 diyabet için önemli değiştirilemez bir risk faktörüdür. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF, 2019) verilerine göre yetişkinlerde diyabet prevalansının yaşla birlikte arttığı saptanmıştır ve 2030, 2045 yılları için de benzer eğilimlerin gözleneceği tahmin edilmektedir. Prevalans 2019 yılında, 20-24 yaş arasında %1,4; 70-79 yaş arasında ise %19,9 bulunmuştur (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. International Diabetes Federation (IDF) Yaş Gruplarına Göre Diyabet Prevalansı (IDF, 2019).

Obezite, tip 2 diyabet için önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. Tip 2 diyabete sahip olan bireylerin yaklaşık %90'nın hafif şişman veya obez olduğu saptanmıştır (American Society for Metabolic and Bariatric Research, 2013). Obezite sonucunda adipoz dokularda hiperplastik ve/veya hipertrofik büyüme gözlenmekte ve bu büyüme sonucunda pro-inflamatuar sitokin salınımında ve serbest yağ asidi üretiminde artış meydana gelmektedir. Bu artış beta hücre disfonksiyonuna ve insülin direncine neden olmaktadır (Gustafson ve ark., 2015; Schuster, 2010). Tip 2 diyabeti etkileyen diğer risk faktörleri Çizelge 1.4'te belirtilmiştir (Bellou ve ark., 2018).

Çizelge 1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Belirleyicileri ve Risk Faktörleri.

Genetik Faktörler
Genetik Belirteçler
Aile Öyküsü
Thrifty Genler
Demografik Özellikler
Cinsiyet
Yaş
Etnik Köken
Davranışsal ve Yaşam Tarzıyla İlgili Risk Faktörleri
Obezite (obezite dağılımı ve süresi dahil)
Fiziksel İnaktivite
Diyet
Stres
Batılılaşma, Kentleşme, Modernleşme
Tip 2 Diyabetin Metabolik Belirleyicileri ve Orta Risk Kategorileri
Bozulmuş Glukoz Toleransı
İnsülin Direnci
Gebelik İlgili Belirleyiciler
Parite
Gestasyonel Diabetes Mellitus
İntrauterin Malnutrisyon veya Overnutrisyon Varlığı

1.6. Tip 2 Diyabet ve Bisfenol A

Tip 2 Diabetes Mellitus (tip 2 diyabet); insülin direnci, pankreatik β -hücre disfonksiyonu ve bunlara bağlı gelişen yüksek kan glukozu seviyeleri ile karakterize bir hastalıktır (ADA, 2021). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, Bisfenol A (BFA) maruziyeti ve tip 2 diyabet gelişimi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (Aekplakorn ve ark., 2015; Ahmadvhani ve ark., 2014; Andra ve ark., 2015; Bi ve ark., 2016; Casey ve Neidell, 2013; Kim ve Park, 2013; LaKind ve ark., 2012; Melzer ve ark., 2010; Ning ve ark., 2011; Sabanayagam ve ark., 2013; Shanker ve Teppala, 2011; Shu ve ark., 2018; Silver ve ark., 2011; Sun ve ark., 2014; Wang ve ark., 2011).

Hwang ve ark. (2018), toplamda 141,320 (6855 tip 2 diyabet) yetişkin bireyin yer aldığı 16 (14 üriner BFA ve 2 serum BFA) çalışma ile yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında; biyo-numunelerdeki BFA konsantrasyonları ile tip 2 diyabet gelişimi arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptamıştır (OR: 1,28; %95 GA: 1,14-1,44; $p<0,05$).

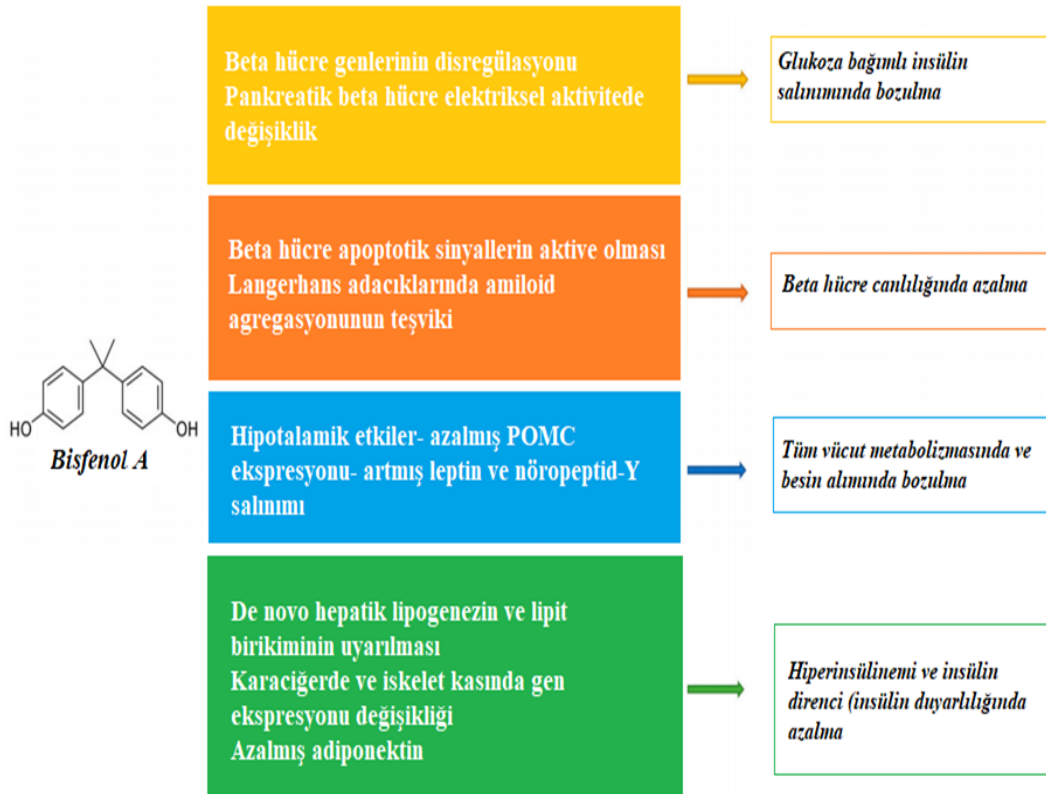
Rancière ve ark. (2019), Fransa’da başlangıçta tip 2 diyabet olmayan 755 yetişkin bireyle (Tip 2 diyabet insidansı 201) yaptıkları bir vaka-kohort çalışmasında; çalışmanın başında ve üç yıl sonra katılımcılardan spot idrar örnekleri almış ve bir BFA metaboliti olan BFA-glukuronid (BFA-G) düzeyine bakmıştır. BFA-G düzeyleri dört çeyreğe (sırası ile $<0,71$; $0,71-1,75$; $1,75-3,78$ ve $\geq 3,78$ ng/mL) ayrılmış ve referans düzeyi olan birinci çeyreğe göre diğer çeyreklerde tip 2 diyabet görülme riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırası ile HR: 2,56; %95 GA: 1,16-5,65; HR:2,35; %95 GA: 1,07-5,15 ve HR: 1,56; %95 GA: 0,68-3,55; $p<0,05$).

Bisfenol A ile tip 2 diyabet arasındaki olası ilişkiyi saptamak için 502 (251 tip 2 diyabet) yetişkin bireyle Çin’de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, idrar BFA konsantrasyonları arttıkça tip 2 diyabet gelişim riski de anlamlı olarak artmıştır (OR: 2,58; %95 GA: 1,38-4,80; $p<0,001$) (Duan ve ark., 2018).

Hagobian ve ark. (2019), 11 üniversite öğrencisi ile ABD’de yaptıkları bir çalışmada ise, bir gruba 4 mg/kg/gün (BFA4) diğer gruba ise 50 mg/kg/gün (BFA50) oral BFA uygulamış ve BFA4’e kıyasla BFA50 grubunda serum insülin düzeyini anlamlı olarak daha düşük bulmuştur (sırası ile 6044 ve 5120 μ IU/mL/dk, $p=0,011$).

Pakistan’da 400 (247 tip 2 diyabet) yetişkin bireyle yapılan kesitsel bir çalışmada; tip 2 diyabet olanlarda olmayanlara kıyasla üriner BFA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (sırası ile $3,44 \pm 1,82$ ve $1,70 \pm 0,43$ ng/mL, $p<0,05$) ve HbA1c ile üriner BFA düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (OR: 0,6028; %95 GA: 0,4341-0,7307; $p<0,0001$) (Haq ve ark., 2020).

Yapılan çoğu in vivo ve in vitro çalışmalarda da BFA’nın bu etkisinin mekanizmaları çözülmeye çalışılmıştır (Şekil 1.10, Farrugia ve ark., 2021).



Şekil 1.10. Bisfenol A’nın Tip 2 diyabet Üzerindeki Etki Mekanizmaları (Farrugia ve ark., 2021).

1.6.1. Bisfenol A'nın Glisemi, İnsülin Direnci ve Lipidler Üzerindeki Etkisi

Bisfenol A, fenolik bir endokrin bozucu kimyasaldır ve endojen bir östrojen türü olan 17-östradiol (E2) gibi davranmaktadır. Yapılan birçok çalışmada hem BFA'nın hem de E2'nin yetişkin farelerde doza bağlı bir şekilde glisemik yanıtı ve insülin salınımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Adachi ve ark., 2005; Alonso-Magdalena ve ark., 2012; Soriano ve ark., 2012). Alonso-Magdalena ve ark.'nın (2006) yetişkin farelerle yaptıkları bir çalışmada; düşük doz (10 µg/kg) akut BFA veya E2 maruziyetinin ilk enjeksiyondan 30 dk içerisinde glisemi artışında hızlı bir düşüşe neden olduğu ve bunun hızlı bir insülin salınımından kaynaklandığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada; aynı doz BFA veya E2'ye iki günlük bir maruz kalma sonucunda, östrojen reseptör yolu aracılığı ile pankreatik β-hücre insülin seviyelerinde bir artış ve aynı doz BFA ve E2'ye dört günlük bir maruz kalma sonucunda ise farelerde kronik bir hiperglisemi; glukoz ve insülin toleransında bozulma olduğu gösterilmiştir.

Ding ve ark. (2014), BFA'ya uzun süre maruz kalmanın etkilerini (50 µg/kg/gün) ve bunun yüksek yağlı diyetle (YYD) olan etkileşimini araştırdıkları bir çalışmada; 35 hafta BFA'ya maruz kalan erkek ratlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bir serum kan glukozu gözlemiştir. Aynı çalışmada, YYD ile BFA maruziyeti olan ratlarda sadece YYD uygulanan ratlara göre daha yüksek bir serum kan glukozu gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca uzun süre BFA'ya maruz bırakılan ratlarda kontrole kıyasla daha yüksek bir serum insülin seviyeleri, insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesinde (HOMA-IR) bir artış ve insülin duyarlılık indeksinde (ISI) bir azalma gösterilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada ise, uzun süre BFA'ya maruz kalma sonucunda farelerde toplam kolesterol seviyelerinde bir artış gösterilmiştir ve bu etkinin de novo kolesterol biyosentezinde görev alan hepatik genlerin aşağı regülasyonu aracılığı ile gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Marmugi ve ark., 2014).

1.6.2. Bisfenol A'nın β -Hücre Kütlesi, Morfolojisi ve Fonksiyonu Üzerindeki Etkisi

Bisfenol A'nın insülin üretiminde görevli olan pankreatik β -hücre üzerinde de doğrudan olumsuz etkilere yol açabileceği gösterilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; 48 saatlik bir BFA maruziyeti sonucunda β -hücre canlılığında azalma, glukozu duyarlı insülin salınımında bozulma ve doza bağlı bir şekilde apoptozun tetiklendiği bildirilmiştir (Lin ve ark., 2013). Bisfenol A, β -hücre apoptozunu pro-apoptotik Bax proteinini attırarak ve anti-apoptotik Bcl-2'yi azaltarak uyarmaktadır. Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) çalışmaları; 25 $\mu\text{g/L}$ BFA'nın veziküllerdeki insülin miktarının azalmasına ve boş vezikül sayısında bir artışa yol açtığını göstermiştir (Song ve ark., 2012).

Ratlarda, 50 $\mu\text{g/kg/gün}$ bir BFA maruziyet uygulaması sonucunda β -hücre mitokondrisinde yapısal hasarlar gözlenmiştir (Wei ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada uzun süre BFA maruziyetinin; langerhans adacıklarında yapısal bütünlük kaybı, mitokondriyal sitokrom c oksidaz disfonksiyonu, sitozolik ATP seviyelerinde azalmayla birlikte mitokondriyal şişme gözlenmiştir (Song ve ark., 2012).

Bisfenol A ayrıca insan adacık amiloid polipeptidi'nin (hIAPP) toksik agregasyonuna sebep olarak pankreatik β -hücre üzerinde olumsuz etki göstermektedir. hIAPP, β -hücre tarafından üretilen ve insülin ile birlikte salgılanan çözünür bir polipeptittir (Westermarck ve ark., 2011). Fizyolojik etkilerinin yanı sıra patolojik etkileri de bulunmaktadır. İnsan adacık amiloid polipeptidi monomerleri yanlış katlanarak oligomerler oluşturabilmekte ve bu oligomerler membran geçirgenliğini bozarak β -hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterebilmektedir. Hücre zarı daha geçirgen hale geldikçe Ca^{2+} iyonları hücreye girmekte ve ROS oluşumunu tetiklemektedir (Anguiano ve ark., 2002; Brender ve ark., 2012). Gong ve ark. (2013), yaptıkları in vitro çalışmalarda; BFA'nın doza bağlı bir şekilde hIAPP agregasyonunu arttırdığını ve bu yolla membran parçalanmasına neden olduğunu göstermiştir.

1.6.3. Bisfenol A'nın Beta-Hücre Gen Ekspresyonu Üzerindeki Etkisi

Beta-hücre disfonksiyonu ve bozulmuş insülin salınımı, BFA'nın beta-hücre gen ekspresyonunu bozması sonucu da gerçekleşebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 25µg/L BFA'ya 24 saat maruz kalma sonucunda, pankreas glukoz taşıyıcısının (SLC2A2) ve glukokinazın (GCK) aşağı regülasyonu ve bunun sonucu olarak insülin salınımında bir azalma gözlenmiştir. Glukokinaz, glukozun glukoz-6-fosfata dönüşümünde görevli glikolizin ilk adımında yer alan önemli bir enzimdir. GCK ve SLC2A2'nin ekspresyonun azalması, insülin promotor faktör 1 (PDX1) ve hepatosit nükleer faktör 1A'nın (HNF1A) aşağı regülasyonu sonucu gerçekleşmektedir (Dink ve ark., 2014; Makaji ve ark., 2011). Bisfenol A maruziyeti sonucu, 25 kDa'nın sinaptozomla ilişkili proteini de (SNAP25) azalmaktadır. Bu gen ekzositoz sırasında plazma hücre zarlarına vezikül füzyonunda işlev görmektedir (Song ve ark., 2012).

1.6.4. Bisfenol A'nın Hücresel Mekanizmalar Üzerindeki Etkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; BFA'nın, glukozu duyarlı insülin salınımını düzenleyen β hücre iyon kanallarının ekspresyonunu ve işlevini de etkilediğini göstermiştir (Kahn ve ark., 2009; Martinez-Pinna ve ark., 2019; Soriano ve ark., 2012; Villar-Pazos ve ark., 2017). Açlık sırasında hücresel metabolik yollar tarafından ATP'nin kullanımı sonucu; ATP:ADP oranında bir azalma, ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının aktivitesinde bir artış ve β -hücre membran potansiyellerinin hiperpolarize olması gözlenmektedir. Postprandiyal durumda ise β -hücreleri tarafından glukoz alımını takiben, ATP:ADP oranında bir artış, hiperpolarize ve depolarize fazlar arasında değişen bir salınım akımının oluşması gözlenmektedir. Bu fazların gerçekleşmesi sonucu, β -hücrelerinden insülin içeren veziküllerin ekzositozu uyarılmaktadır (Martinez-Pinna ve ark., 2019). Soriano ve ark. (2012), ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; BFA'nın bu fazları olumsuz etkilediğini ve bu etkisini de östrojen reseptörü- β (Er β) aracılığı ile gerçekleştirdiğini saptamıştır.

1.6.5. Bisfenol A'nın Diğer Dokular Üzerindeki Etkisi

Hayvan çalışmalarında; BFA'ya maruz kalmanın, tüm vücut metabolizmasında ve beslenme modellerinde önemli değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada BFA maruziyeti sonucu; azalmış proopiomelanokortin ekspresyonu, arkuat çekirdekte artmış leptin ve nöropeptid Y seviyeleri bildirilmiştir ve bu durum BFA'nın enerji homeostazında görevli olan melanokortin sisteminin düzensizliğini indüklediğini düşündürmektedir (MacKay ve ark., 2017).

İskelet kası, yüksek bir metabolik talep taşıyan ve insüline duyarlı önemli bir dokudur. Bu nedenle kan glukozu homeostazında kritik bir rol oynamaktadır (Farrugia ve ark., 2021). Kastaki insülin sinyal yollarının da, BFA dozlarına maruz kalma ile değiştirilebileceği gösterilmiştir (Batista ve ark., 2012). İnsülin reseptörü substratı-1 (IRS1); insülin reseptör sinyalleme, miyofiberlerin büyümesi, insüline bağımlı glukoz alımı ve glikojen sentezi dahil olmak üzere çeşitli süreçler için gereklidir (Eckstein ve ark., 2017). Bisfenol A'ya maruz kalma ise iskelet kasında IRS1'in yukarı regülasyonuna neden olmakta ve bu durum periferik insülin direnci gelişiminde önemli olmaktadır (Barista ve ark., 2012).

Hepatositlerde de BFA, iskelet kasındakine benzer şekilde insülin sinyal yollarında bozukluklara yol açmaktadır (Barista ve ark., 2012). İnsülin reseptörü substratı-1, karaciğerde lipit ve glukoz metabolizmasını düzenlemekte ve yine BFA maruziyeti sonucu bu proteinin yukarı regülasyonu gerçekleşmektedir (Eckstein ve ark., 2017). Perreault ve ark. (2013), yaptıkları bir çalışmada ise; akut (tek doz) ve kronik (iki haftadan fazla) BFA maruziyeti sonucunda, çeşitli fizyolojik glukoz konsantrasyonları altında glukokinaz aktivitesinde önemli bir azalma gözlemiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise, 500 µg/kg/gün BFA'ya dört aydan fazla bir maruziyet sonucunda karaciğerde glukokinaz ve pirüvat kinaz enzimlerinde bir artış; hepatositlerdeki oksidatif stresi engelleyen antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz enzimlerinin aktivitesinde de bir azalma gözlenmiştir (Bindhumol ve ark., 2003).

1.6.6. Bisfenol A'nın Diğer Etki Mekanizmaları

Çoğu çalışma BFA'nın östrojen reseptörlerine bağlanması sonucu gerçekleşen fizyolojik yanıtlara odaklanmıştır. Yapılan çalışmalarda, BFA'nın farklı mekanizmalar yoluyla diyabet üzerine etkilerinin olabileceğini göstermiştir (Alonso-Magdalena ve ark., 2010; Boucher ve ark., 2016; Chang ve ark., 2016; Cimmino ve ark., 2020; Mao ve ark., 2015; Mileva ve ark., 2014). Bisfenol A, enerji homeostazını ve adipogenezi düzenleyen birkaç transkripsiyon faktörünün aktivitesini de etkileyebilmektedir. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar, BFA'nın adiposit ve hepatositlerde peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ) ekspresyonunu indüklediğini ve bu yolla açlık hiperglisemisine ve glukoz intoleransına yol açtığını göstermiştir (Alonso-Magdalena ve ark., 2010; Boucher ve ark., 2016).

Bisfenol A, ayrıca DNA metilasyonunda değişiklikler, histon modifikasyonu ve mikroRNA ifadesinde değişiklikler yolu ile epigenetik mekanizmalar üzerinde de etki gösterebilmektedir (Cimmino ve ark., 2020; Mileva ve ark., 2014). Yapılan bazı hayvan çalışmaları, pankreatik ve duodenal homeobox-1 (PDX1) geni ve insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) ekspresyonunu etkileyen histon modifikasyonlarına neden olarak BFA'nın glukoz homeostazında değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir (Chang ve ark., 2016; Mao ve ark., 2015).

1.7. Obezite ve Bisfenol A

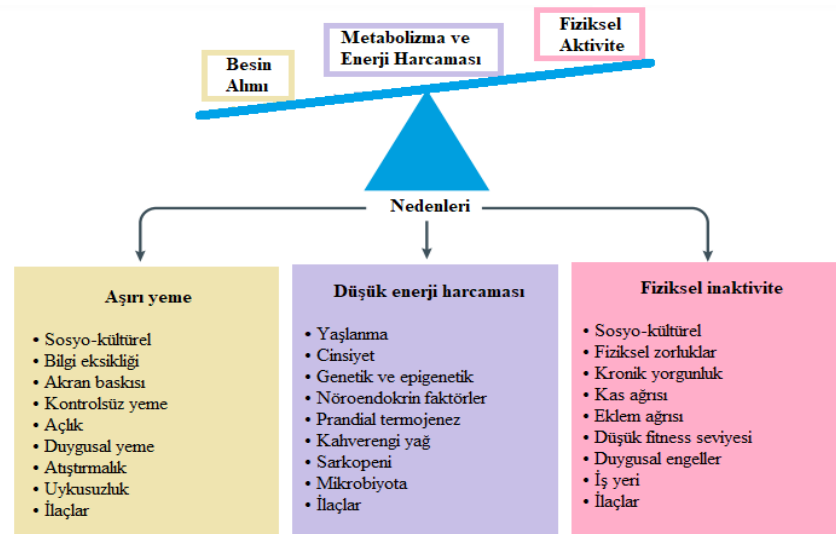
Obezite, sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi, olarak tanımlanmaktadır ve dünyada tüm yaş gruplarında insidansı giderek artan önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (WHO, 2000; WHO, 2021). Obezite prevalansı 1975'ten bu yana yaklaşık üç katına ulaşmıştır ve 2030 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %51'nin obez olacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2021). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2016) verilerine göre dünyada 1.9 milyar hafif şişman (%39)

ve 650 milyon obez (%13) yetişkin (18 yaş ve üstü) bulunmaktadır. Türkiye’de ise 15 yaş ve üstü grubun %28,8’i obezdir (OECD, 2017).

Yetişkinlerde hafif şişman ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak beden kütle indeksi (BKİ) kullanılmaktadır. Beden kütle indeksi; bir kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, boyunun metre cinsinden karesine (kg/m^2) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü; $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ BKİ değerini hafif şişman ve $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ BKİ değerini ise obezite olarak tanımlamaktadır (WHO, 2000).

Obezite; metabolik (tip 2 diyabet ve non-alkolik karaciğer yağlanması), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve inme), kas-iskelet sistemi hastalıkları (osteoartrit), Alzheimer, depresyon, obstrüktif uyku apnesi ve bazı kanser türlerinin (meme, yumurtalık, prostat, karaciğer, böbrek ve kolon) gelişim riskini arttırmaktadır (WHO, 2020).

Obezitenin temel nedeni, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki uzun vadeli dengesizliktir. Bu enerji dengesizliğinin temel nedenleri ise aşırı yeme, vücudun enerji harcamasının düşük olması ve fiziksel inaktivitedir. Uzun vadeli enerji dengesizliğine yol açarak obeziteye neden olan faktörler Şekil 1.11’de verilmiştir (Blüher, 2019).



Şekil 1.11. Obezite Gelişimine Neden Olan Faktörler (Blüher, 2019).

Obezitenin gelişiminde, BFA gibi endokrin bozucu kimyasalların da etkili olabileceği yapılan çeşitli epidemiyolojik, in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (Angle ve ark., 2013; Ariemma ve ark., 2016; Dalkan ve ark., 2020; Desai ve ark., 2018; Gao ve ark., 2020; Lee ve ark., 2021; Liu ve ark., 2017; Moon ve ark., 2021).

Do Minh ve ark. (2017), Kanada Sağlık Önemleri Araştırması (Canadian Health Measures Survey/CHMS, 2007-2011) verilerini kullanarak 4733 yetişkin bireyle yaptıkları bir çalışmada; katılımcıları BKİ değerlerine göre beş gruba (zayıf<18,5; normal 18,5-24,9; hafif şişman 25,0-29,9; I. derece obez 30,0-34,9 ve II. veya III. derece obez $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) ve bel çevresine göre iki gruba (yüksek risk; erkek ≥ 102 ve kadın ≥ 88 cm, yüksek risk bulunmayan) ayırmışlardır. En yüksek BFA düzeyi, en düşük düzeyle kıyaslandığında obezite gelişim riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (OR: 1,54; %95 GA: 1,002-2,37; $p=0,041$). İdrar BFA düzeyindeki her bir birimlik artışta ise; BKİ'de $0,33 \text{ kg/m}^2$ ve bel çevresinde 1,00 cm'lik bir artış gözlenmiştir (sırası ile %95 GA: 0,10-0,57 kg/m^2 ve 0,34-1,65 cm).

Abdominal obezite (erkek ≥ 90 ve kadın ≥ 80 cm) ve BFA arasındaki olası ilişkiyi saptamak için 888 yetişkin Çinli bireyle yapılan bir çalışmada; BFA düzeyindeki her bir birimlik artış sonucunda, abdominal obezite riski 2,30 kat artmıştır (%95 GA: 1,39-3,78; $p<0,001$). Yine bu çalışmada ikinci ve üçüncü BFA çeyrekleri, birinci çeyrekle (sırası ile 0,37; 0,82 ve 2,00 ng/mL) kıyaslandığında risk anlamlı olarak artmıştır (sırası ile OR: 1,79 %95 GA: 1,08-2,97 ve OR: 1,83 %95 GA: 1,09-3,08; $p=0,02$) (Hao ve ark., 2018).

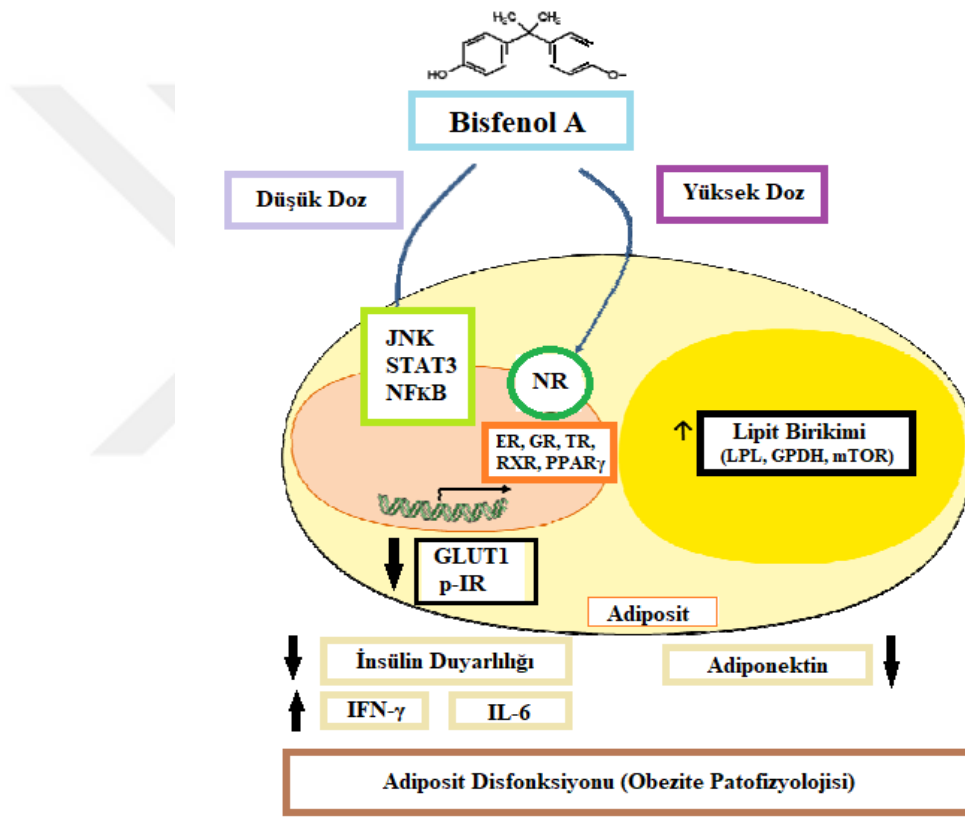
Wu ve ark. (2020), BFA ile obezite arasındaki olası ilişkiyi saptamak için 10 çalışmayla yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında; en yüksek BFA düzeyi çeyreği, en düşük çeyrekle kıyaslandığında risk anlamlı olarak daha yüksek bulmuş (OR: 1,49 %95 GA: 1,38-1,61; $p=0,016$) ve BFA düzeyindeki her 1 ng/mL'lik artış sonucunda obezite riski anlamlı olarak %11 artmıştır (OR: 1,11 %95 GA: 1,10-1,13; $p=0,01$).

Bisfenol A, çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalarla obezitenin patofizyolojisinde yer alan adiposit disfonksiyonuna ve lipid birikiminin artmasına neden olmaktadır (Şekil 1.12) (Legeay ve Faure, 2017). Bisfenol A'nın obezite üzerindeki etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir:

- Bisfenol A, enerji homeostazında görevli olan ve dolayısıyla obezite gelişiminde etkili olan bağırsak mikrobiyotasında bozukluklara yol açmaktadır (Javurek ve ark., 2016).
- Leptin, hipotalamusa etki ederek tokluğu indükleyen ve uzun vadeli enerji dengesinde görev alan bir hormondur. Yüksek leptin seviyeleri ve leptin direnci obezite ile ilişkilendirilmektedir (Wada, 2016). BFA, aşırı leptin salınımına ve leptin direncine neden olmaktadır (Dalkan ve ark., 2020; Rönn ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2012).
- Ghrelin, sindirim sistemi organlarından ve hipotalamustan salınan ve oreksijenik aktiviteye sahip bir hormondur. Ghrelin ayrıca vücut ağırlığının kısa ve uzun vadeli düzenleyicisi olarak bilinmekte ve düşük ghrelin seviyeleri obezite ile ilişkilendirilmektedir (Motta ve ark., 2016). Bisfenol A ghrelin salınımında azalmaya neden olmaktadır (Rönn ve ark., 2014).
- Adiponektin, iskelet kası gibi dokularda insülin duyarlılığını arttıran bir adipokindir. Düşük adiponektin seviyeleri obezite ile ilişkilendirilmektedir (Luo ve Liu, 2016). BFA adiponektin salınımında azalmaya neden olmaktadır (Dalkan ve ark., 2020; Rönn ve ark., 2014).
- Bisfenol A; lipogenezde görevli olan lipoprotein lipaz (LPL) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (GPDH) enzimlerinin salınımını uyararak ve rapamisinin memeli hedefi (mTOR) sinyal yolağını aktive ederek adipositlerde intra-sitozolik lipid birikimini arttırmaktadır (Atlas ve ark., 2014; Boucher ve ark., 2014; Lee ve Park, 2019; Ohlstein ve ark., 2014).
- Bisfenol A, glukoz taşıyıcı-1 (GLUT1) ekspresyonunu ve insülin reseptör fosforilasyonunu (p-IR) inhibe ederek adipositlerde insülin duyarlılığını azaltmaktadır (Dai ve ark., 2016; Valentino ve ark., 2013).
- Bisfenol A, proinflamatuvar c-Jun N terminal kinaz (JNK)/ sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3)/ nükleer faktör kappa B

(NF-κB) sinyal yollarını aktive ederek ve interlekin-6 (IL-6), interferon-gama (IFN-γ) gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırarak adipositlerde disfonksiyona yol açmaktadır (Ariemma ve ark., 2016; Valentino ve ark., 2013).

- Bisfenol A; nükleer reseptörler (NR), östrojen reseptörü (ER), glukokortikoid reseptörü (GR), PPAR_γ, retinoid X reseptörü (RXR) ve tiroit reseptörlerini (TR) aktive ederek adiposit farklılaşmasına ve lipid agregasyonuna neden olmaktadır (Gao ve ark., 2020; Liu ve ark., 2019).



Şekil 1.12. BFA'nın Obezite Patofizyolojisinde Yer Alan Adiposit Disfonksiyonu ve Lipit Birikimi Üzerine Etkisi (Legeay ve Faure, 2017).

Obezite tedavisinde temel amaç, sağlıklı bir vücut ağırlığı kaybının sağlanması (altı ayda %5-10 ağırlık kaybı) ve bu sayede gelişebilecek sağlık problemlerinin önüne geçmektir (Jensen ve ark., 2014). Tedavinin ilk ve temel basamağı yaşam tarzı değişikliği müdahaleleridir. Yaşam tarzı değişikliği müdahaleleri; sağlıklı beslenme alışkanlığı kazanımını ve yetişkinler için haftada en az üç gün 150 dk fiziksel aktiviteyi içermektedir (Wilson, 2020). Bu müdahalelerle istenilen ağırlık kaybının

sağlanamaması durumunda obezitenin nedenine göre medikal tedavi (FDA tarafından onaylanmış Fentermin, Orlistat, Lorkaserin gibi) önerilmektedir (Kushner, 2018). Medikal tedavinin yetersizliği durumunda ve bazı koşullarda (Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyon varlığı + $35\text{-}40\text{ kg/m}^2$ BKİ veya $\geq 40\text{ kg/m}^2$ BKİ'ye sahip olma) ise bariatrik cerrahi önerilmektedir (le Roux ve Heneghan, 2018).

Araştırma normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diyabet olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları bisfenol A miktarının çeşitli parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma; ‘Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeylerinin Değerlendirilmesi’, T.C Ankara Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 29.01.2021 tarihinde 02/18 kararı (Ek-1) ve T.C İzmir İl Sağlık Müdürlüğü’nün 12.03.2021 tarihindeki onayı (Ek-2) ile T.C İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniği’nde Mart-Haziran 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

Bu araştırma normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diabetes mellitusu (tip 2 diyabet) olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları bisfenol A miktarının çeşitli parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür. Bu çalışma ile ilgili aşağıda belirtilen hipotezler öngörülmüştür:

1. Sağlıklı, prediyabeti ve tip 2 diyabeti bulunan bireylerin beslenme alışkanlıkları birbirinden farklıdır.
2. Diyetle alınan bisfenol A düzeyi ile tip 2 diyabet gelişimi arasında doğrusal bir korelasyon bulunmaktadır.
3. Diyetle alınan bisfenol A düzeyi ile obezite gelişim riski arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.

Araştırmanın örneklemini, İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniği’ne gelen 20-64 yaş arasındaki bireyler oluşturmaktadır. Çalışmaya 20-64 yaş arası, hekim tarafından tip 2 diyabet tanısı alan, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatte bakılan kan glukoz düzeyine göre prediyabet tanısı alan ve yine OGTT’ne göre normal glukoz toleransı saptanan; okur-yazar, akli dengesi yerinde olan, sağlıklı iletişim kurabilen, dışlanma kriterlerini (kan glukoz düzeyini

etkileyen ağır enfeksiyon, Cushing sendromu gibi hastalıkların varlığı, kortizol içeren ilaç kullanımı, gebelik, emziklik ve tip 1 diyabet varlığı) taşımayan ve onam formunu imzalayarak gönüllü olmayı kabul etmiş yetişkin bireyler dahil edilmiştir.

Dahiliye hekimleri tarafından prediyabet, tip 2 diyabet ve normal glukoz toleransı tanısı konulan bireyler, çalışmaya katılmak üzere yönlendirilmiştir.

Araştırmanın örneklem büyüklüğü, tip 1 hata düzeyi (α)=%5 olmak üzere testin etki gücü %92 olarak alınıp G-Power Paket Programı ile hesaplanmıştır. G-Power analizi sonucunda çalışmanın örnekleminin en az 150 kişiden oluşacağı hesaplanmıştır. Buna göre çalışmaya; tip 2 diyabet tanısı alan 65, prediyabet tanısı alan 61 ve normal glukoz toleransına sahip 62 yetişkin (20-64 yaş) birey olmak üzere toplam 188 gönüllü yetişkin birey dahil edilmiştir. Bu araştırmada Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyulmuştur.

2.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya başlamadan önce, anket formu bazı gönüllü bireylere uygulanarak etkinliği değerlendirilmiş ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Bireyler çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmayı kabul ettiklerine dair bireylere “Aydınlatılmış Onam Formu” imzalatılmış ve çalışmaya katılan bireylere anket formu, yüz yüze uygulanmıştır.

2.3. Verilerin Toplanması

2.3.1. Anket Formu

Anket formunda; katılımcıların sosyodemografik özellikleri, sağlık durumuna ilişkin bilgileri, beslenme alışkanlıkları, bazı besinleri satın alırken en çok hangi ambalajları tercih ettikleri, mutfakta yiyecek hazırlama-pişirme-saklama-ısıtmada

kullandıkları materyaller, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları ve BFA maruziyeti üzerinde etkileri olabileceği düşünüldüğü için bireylerin dış tedavileri hakkındaki bilgileri sorgulanmıştır. Ayrıca bireylerin besin tüketim sıklıkları ve bir günlük besin tüketim kayıtları da alınmış ve anket formu uygulandıktan sonra kan basıçları da ölçülmüştür (Ek-4).

2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Prediyabet Tanısının Konulması

Amerikan Diyabet Derneği diyabet tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir (ADA, 2018).

- Rastlantısal kan glukozunun ≥ 200 mg/dL veya
- Açlık plazma glukozunun (APG) ≥ 126 mg/dL veya
- 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatte bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL veya
- Hemoglobin A1c'nin (HbA1c) $\geq 6,5$

Diyabetin tanı kriterlerinde, HbA1c testleri henüz standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir (Türkiye Diyabet Vakfı/TÜRKDİAB, 2018).

Prediyabet tanısı için, APG: 100-125 mg/dL olması (bozulmuş açlık glukozu) veya 75 g OGTT sonrası 2. saatte bakılan glukozun 140-199 mg/dL olması (bozulmuş glukoz toleransı) esas alınmaktadır (ADA, 2018).

2.3.3. Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi

Bireylerin besin tüketimleri; besinlerin miktarlarını ve ambalaj bilgilerini içeren son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve geriye dönük (24 saatlik) bir günlük besin tüketim kaydı formu ile değerlendirilmiştir.

Besin tüketim sıklığı anketiformunda; bireylerin besin gruplarını tüketme sıklıkları ve tükettikleri miktarlar ayrıca besinler aracılığıyla BFA maruziyet miktarını saptamak amacı ile besinlerin ambalaj bilgileri de sorgulanmıştır.

Araştırmaya katılan bireylerin geriye dönük (24 saatlik) bir günlük besin tüketim kaydı kullanılarak tükettikleri besinler sorgulanmıştır. Besin tüketim durumlarının saptanmasında en doğru ölçü ve miktarları saptayabilmek için Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu'ndan yararlanılmıştır (Rakıcıoğlu ve ark., 2014). Evde tüketilen yemeklerin içerikleri katılımcılardan öğrenilmiş ve hazır alınan veya dışarıda tüketilen yemeklerin içerikleri ise 'Toplu Beslenme Servisi Yapılan Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifleri' kitabı yardımıyla değerlendirilmiştir (Merdol, 2003). Tüketilen besinlerin net miktarları Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BEBİS) ile değerlendirilerek bireylerin günlük enerji ve besin ögesi alımları saptanmıştır. Bireylerin günlük enerji ve besin ögelerini karşılama düzeyleri ise Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı'nın (United States Department of Agriculture-USDA) referans miktarları (2015-2020) esas alınarak değerlendirilmiştir (USDA, 2020).

2.3.4. Bireylerin Besin Hazırlamada, Pişirmede, Isıtmada ve Saklamada Kullandıkları ve Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Alırken Tercih Ettikleri Materyaller

Bireylerin diyetle maruz kaldıkları BFA miktarı ile BFA maruziyeti üzerinde etkisi olabilecek materyaller arasındaki olası ilişkiyi belirlemek amacı ile; bireylerin besin hazırlamada (kesme yüzeyleri gibi), pişirmede (hamur işi pişirmede kullanılan kaplar gibi), ısıtmada (besin ısıtma araçları, su ısıtma araçları, besin ısıtmada kullanılan kaplar gibi) ve saklamada (günlük kullanılan besinler, turşu-salça ve içme suyu için) kullandıkları ve ayrıca bazı ambalajlı besinleri (su, süt, ayran, turşu, salça, sıvı yağ gibi) satın alırken tercih ettikleri materyaller sorgulanmıştır.

2.3.5. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı kalibre edilmiş tartı ile (birey çıplak ayaklı ve üzerinde en az giysi olacak şekilde) bireyler açken ölçülmüştür. Boy uzunluğu (cm) ise, birey çıplak ayakla ve dik pozisyonda iken Frankfurt düzlemi sağlanarak stadiyometre aracılığı ile ölçülmüştür (Pearson ve Grace, 2012).

Beden Kütle İndeksi (BKİ) bireylerin vücut ağırlığı'nın (kg), boy uzunluğuna (m^2) bölünmesi ile hesaplanmış ve WHO tarafından geliştirilen sınıflandırma ile değerlendirilmiştir (Çizelge 2.1) (WHO, 2019).

Çizelge 2.1. Beden Kütle İndeksi (BKİ) Sınıflaması.

BKİ (kg/m ²)	Sınıflama
<18,50	Zayıf
18,50-24,99	Normal
25,00-29,99	Fazla kilolu
30,00-34,99	1.Derecede obez
35,00-39,99	2.Derecede obez
≥40,00	İleri derecede obez (morbid)

Bel ve kalça çevresi esnemeyen mezura yardımı ile ölçülmüştür. Bel çevresi ölçülürken en alt kosta kemiği ve kristalyak arasının orta noktasından geçen çevre, kalça çevresi için kalçanın en yüksek noktasının çevre ölçümü alınmış ve tüm katılımcılar için bel-kalça oranı ve bel-boy oranı hesaplanmıştır (WHO, 2005).

Boyun çevresi, orta servikal omur ve orta ön boyun arasından elastik olmayan mezura ile ölçülmüştür. Gırtlak çıkıntısı (Adem elması) olan erkeklerde ise boyun çevresi çıkıntının hemen altından ölçülmüştür (Onat ve ark., 2009).

Bireylerin bel çevresine (Çizelge 2.2), BKİ değerine, bel-boy oranına (Çizelge 2.3), bel-kalça oranına ve boyun çevresine göre (Çizelge 2.4) sağlık riski sınıflamaları verilmiştir (Ashwell ve Hsieh, 2005; Ben-Noun ve ark., 2001; WHO, 2011).

Çizelge 2.2. Bel Çevresine Göre Yapılan Risk Sınıflandırması.

Cinsiyet	Risk yok (cm)	Yüksek Risk (cm)	Çok Yüksek Risk (cm)
Kadın	<80	80-87	≥88
Erkek	<94	94-101	≥102

Çizelge 2.3. Bel-Boy Oranına ve BKİ Değerine Göre Yapılan Risk Sınıflandırması.

	Risk yok	Risk var
Beden Kütle İndeksi (kg/m ²)	<30	≥30
Bel-Boy Oranı	<0,5	≥0,5

Çizelge 2.4. Bel-Kalça Oranına ve Boyun Çevresine Göre Yapılan Risk Sınıflandırması.

	Kadın		Erkek	
	Risk yok	Risk var	Risk yok	Risk var
Bel-Kalça Oranı	≤0,85	>0,85	≤0,90	>0,90
Boyun Çevresi (cm)	<34 cm	≥34 cm	<37 cm	≥37 cm

2.3.6. Biyokimyasal Bulgular ve Kan basıncı

Bireylerin biyokimyasal bulguları (açlık plazma kan glukozu (APG), trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K), LDL-kolesterol (LDL-K) ve tip 2 diyabet olanların (n:65) hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri gibi bazı biyokimyasal parametreleri geriye yönelik olacak şekilde (en fazla bir (1) ay olmak üzere) katılımcılardan istenmiştir. Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri Ek-5'te verilmiştir.

Katılımcıların sistolik (SKB) ve diastolik kan basınçları (DKB) (mmHg) bir sfigmomanometre (Generic marka) yardımı ile bireyler oturur pozisyonda ve 10 dakika dinlendikten sonra ölçülmüştür. Kan basıncı ölçümleri değerlendirme kriterleri Çizelge 2.5'te gösterilmiştir (Türkiye Kardiyoloji Derneği/TKD, 2015).

Çizelge 2.5. Kan Basıncı Değerlendirme Kriterleri (TKD, 2015).

Kan Basıncı Derecesi	Kan Basıncı (mmHg)		
	Sistolik		Diastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	<130	ve	<85
Yüksek-Normal	130-139	veya	85-89
Hipertansiyon (Evre 1)	140-159	veya	90-99
Evre 2	160-179	veya	100-109
Evre 3	≥180	veya	≥110

Katılımcıların SKB ve DKB bir sfıgmomanometre yardımıyla birey oturur pozisyonda ve dinlendikten sonra ölçülmüştür.

2.4. Verilerin Değerlendirilmesi

2.4.1. Besin Tüketim Kaydı ile Günlük Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A (BFA) Miktarının Hesaplanması

Diyet ile alınan BFA miktarının hesaplanmasında, besin tüketim sıklığı anketianketi ve yirmi dört saatlik besin tüketim kaydı verilerine dayanan iki yöntem kullanılmaktadır (Martinez ve ark., 2017; Park ve ark., 2016). Diyet ile maruz kalınan tahmini BFA düzeyinin hesaplanırken tüketilen besinler sekiz farklı grup olarak sınıflandırılmıştır (Çiftçi, 2019) (Bireylerin tatlı tüketimlerinin çok az olması nedeni ile tatlılar, diğer besinlerin içerisinde değerlendirilmiştir):

1. **Grup:** Süt ve süt ürünleri
2. **Grup:** Et grubu (kuru baklagiller, yumurta ve yağlı tohumlar dahil)
3. **Grup:** Sebze ve meyve grubu
4. **Grup:** Tahıl ve ekmek grubu
5. **Grup:** Yağlar
6. **Grup:** Tatlılar
7. **Grup:** Alkolsüz içecekler (çay, gazlı içecek, su vb.)
8. **Grup:** Diğer besinler (hazır yemek, konserve, soslar vb.)

Besinlerin içerdği BFA miktarı için EFSA'nın belirttiği ortalama değerler baz alınmıştır (Ek-6). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin içeriğinde, hesaplanacak besinlerin bulunmadığı durumda ise ulusal ve uluslararası çalışmalardan elde edilen veriler kullanılarak hesaplama yapılmıştır (Cao ve ark., 2011; EFSA, 2015; Lorber ve ark., 2015; Schecter ve ark., 2010; Sungur ve ark., 2014).

Birinci yöntemde 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verileri dikkate alınarak hesaplama yapılmıştır. Bireylerin günlük aldıkları BFA miktarı bu yöntemle ile hesaplanabilmektedir (Park ve ark., 2016).

$$ortBFA_{GA} = \frac{\sum_{j=1}^n C_j \times IR_j \times 10^{-6} \left(\frac{mg}{ng}\right)}{Va_i}$$

C_j: Besinlerin BFA içeriği (ng/g yaş ağırlık)

J: Besin gruplarının BFA içeriği

IR_j: Besinlerin tüketim miktarı (g/gün):

Va: Vücut ağırlığı (kg)

Bu yöntem yardımıyla ayrıca aşağıda verilen formül kullanılarak tehlike puanı (TP) hesaplanabilmektedir.

$$TP = \frac{ortBFA_{GA}}{RfD}$$

Tehlike puanı; 50 µg/ kg vücut ağırlığı/gün, 25 µg/kg vücut ağırlığı/gün ve 4 µg/kg vücut ağırlığı/gün referans dozları (Rfd) için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Cao ve ark., 2015; Çiftçi, 2019; Mercogliano ve Santonicola, 2018; Zimmers ve ark., 2014). Tehlike puanı bir (1)'den büyük ise sağlığı olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (Chen ve ark., 2016).

İkinci yöntemde besin tüketim sıklığı anketi verileri dikkate alınarak hesaplama yapılmıştır. Bireylerin günlük aldıkları BFA miktarı ($\mu\text{g/kg}$) bu yöntemle ile hesaplanabilmektedir (Çiftçi, 2019; Martinez ve ark., 2017).

$$\text{Tahmini Diyetle Alınan Toplam BPA } (\mu\text{g/kg}) = (C_{BFA} \times B_t \times B_s) / v_a / 7$$

C_{BFA} : Besinlerin BFA içeriği (ng/g yaş ağırlık)

B_t : Besin oranı (kg/oran),

B_s : Besinin tüketim sıklığı (oran/hafta)

V_a : Vücut ağırlığı (kg)

2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Statistical Package for Social Sciences for Windows 22 (IBM SPSS Statistics 22) programı ile veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normallik durumu değerlendirilmiştir. Dağılımı normal olan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm S$) ve alt-üst değerleri; dağılımı normal olmayan değişkenler ortanca, birinci (Q1) ve üçüncü çeyreklik (Q3) değerleri; nominal değişkenler ise sayı ve yüzde (%) değerleri ile verilmiştir (McKillup, 2011).

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal veriler karşılaştırılırken; veriler normal dağılmadığı için Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Üç veya daha fazla ölçümün karşılaştırılmasında normal dağılan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova testi) uygulanmıştır. Bu test anlamlı bulunduğu ($p < 0,05$) ikili karşılaştırma; varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri ile yapılmıştır. Normal dağılmayan verilerde ise Kruskal Wallis testi uygulanmış olup bu test anlamlı bulunduğu ($p < 0,05$) ikili karşılaştırma "Mann-Whitney U" ile yapılmıştır.

Sayısal veriler arasındaki ilişkiler; normal dağılan verilerde “Pearson korelasyon”, normal dağılmayanlarda ise “Spearman korelasyon” analizi ile tespit edilmiştir. Korelasyon katsayıları, Çizelge 2.6’daki aralıklarla değerlendirilmiştir (Hayran, 2011).

Çizelge 2.6. Korelasyon Katsayılarının Değerlendirilmesi.

Katsayı	Anlamı
0,05-0,30	Düşük ve önemsiz korelasyon
0,30-0,40	Düşük orta derecede korelasyon
0,40-0,60	Orta derecede korelasyon
0,60-0,70	İyi derecede korelasyon
0,70-0,75	Çok iyi derecede korelasyon
0,75-1,00	Mükemmel korelasyon

Diyet ile maruz kalınan BFA maruziyeti ile bazı bileşenler arasındaki ilişkiler değerlendirilirken doğrusal regresyon (Linear regresyon analizi) kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde güven aralığı %95,0 ($p<0,05$) olarak kabul edilmiştir (Güriş ve Astar, 2014).

3. BULGULAR

Araştırma normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diabetes mellitusu (tip 2 diyabet) olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları bisfenol A miktarının çeşitli parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile yürütülmüştür. Kesitsel ve tanımlayıcı olarak planlanan ve yürütülen bu çalışmanın bulguları aşağıda ana başlıklar altında verilmektedir.

3.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışma 20-64 yaş arasında olan, hekim tarafından tip 2 diyabet tanısı alan 65 (%34,6), prediyabet tanısı alan 61 (%32,4) ve normal glukoz toleransına sahip 62 yetişkin birey olmak üzere toplam 188 gönüllü yetişkin birey ile yapılmıştır. Diyabet bulunanlarda ise diyabet süresinin ortalama $6,11 \pm 7,16$ yıl, prediyabet bulunan bireylerde ise bu sürenin ortalama $1,20 \pm 0,91$ ve olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1). Diyabeti bulunan bireylerin %60,0'ı oral antidiyabetik tedavi (OAD), %21,5'i insülin tedavisi ve %18,5'i hem OAD tedavi hem de insülin tedavisi almaktadır.

Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımları Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin %62,2'si kadın, %37,8'i erkektir. Katılımcıların yaşları toplamda ortalama $44,78 \pm 11,13$ yıldır ve ortalama yaş bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak bireylerin yaş dağılımları incelendiğinde üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p = 0,002$). Bireylerden 40-49,9 yaş aralığında olanların oranı diğer yaş gruplarına göre (%28,7) yüksektir.

Çizelge 3.1. Bireylerin Bazı Demografik Özellikleri.

Özellikler	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet									0,501 ^a
Erkek	27	43,5	22	36,1	22	33,8	71	37,8	
Kadın	35	56,5	39	63,9	43	66,2	117	62,2	
Yaş									0,002 ^a
20,0-29,9	10	16,1	6	9,8	1	1,5	17	9,0	
30,0-39,9	15	24,2	20	32,8	15	23,1	50	26,6	
40-49,9	15	24,2	14	25,9	25	38,5	54	28,7	
50-59,9	12	19,4	10	16,4	22	33,8	44	23,4	
60-64,0	10	16,1	11	18,0	2	3,1	23	12,2	
Öğrenim Durumu									0,001 ^b
Okuryazar	-	-	-	-	1	1,5	1	0,5	
İlkokul	32	51,6	32	52,5	44	67,7	108	57,4	
Ortaokul	-	-	4	6,6	4	6,2	8	4,3	
Lise	18	29,0	16	26,2	16	24,6	50	26,6	
Lisans/Lisansüstü	12	19,4	9	14,8	-	-	21	11,2	
Çalışma Durumu									0,242 ^a
Hayır	35	56,5	38	62,3	46	70,8	119	63,3	
Evet	27	43,5	23	37,7	19	29,2	69	36,7	
Meslek									0,074 ^a
Memur	9	15,3	9	15,3	1	1,6	19	10,5	
İşçi	17	28,8	15	25,4	18	28,6	50	27,6	
Emekli	9	15,3	10	16,9	12	19,0	31	17,1	
Ev Hanımı	24	40,6	25	42,4	32	50,8	81	44,8	
Fiziksel Aktivite Yapma Durumu									0,071 ^a
Hayır	51	82,3	46	75,4	59	90,8	156	83,0	
Evet	11	17,7	15	24,6	6	9,2	32	17,0	
Sigara Kullanma Durumu									0,006 ^b
Hayır	36	58,1	48	78,7	54	83,1	138	73,4	
Evet	24	38,7	11	18,0	11	16,9	46	24,5	
Bırakmış	2	3,2	2	3,3	-	-	4	2,1	
Alkol Tüketme Durumu									0,437 ^b
Tüketmeyen	58	93,6	57	93,4	64	98,5	179	95,2	
Tüketen	3	4,8	2	3,3	1	1,5	6	3,2	
Bırakmış	1	1,6	2	3,3	-	-	3	1,6	
Ortalama Yaş (yıl) (X±S)	44,02±13,02		44,98±12,24		45,31±7,68		44,78±11,13		0,797 ^c
Diyabet Yaşı (yıl) (X±S)	-	-	-	-	6,11±7,16		-	-	-
Prediyabet Yaşı (yıl) (X±S)	-	-	1,20±0,91		-	-	-	-	-

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi, ^cOne-Way Anova Analizi (p<0,05).

Katılımcıların eğitim durumlarına göre dağılımları incelendiğinde, yarıdan fazlasının ilkokul mezunu (%57,4) olduğu, daha sonra lise mezunu olanların (%26,6) geldiği saptanmıştır. Eğitim durumlarına göre üç grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0,001$). Bireylerin çalışma durumları incelendiğinde; %36,7'sinin çalıştığı ve %63,3'ünün çalışmadığı saptanmıştır. Katılımcıların mesleklerine göre dağılımında ilk üç sırada, ev hanımı (44,8), işçi (%27,6) ve emekliler (%17,1) yer almıştır. Düzenli olarak fiziksel aktivite yapanlar %17,0; yapmayanlar %83,0'tür ve her üç grup arasında fiziksel aktivite yapma durumu değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.1).

Katılımcıların %37,7'si sigara içerken, %73,4'ü içmemektedir. Sigara içme durumu bakımından üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş ve en fazla sigara içen grup normoglisemik grup olmuştur ($p=0,006$). Katılımcıların %4,8'i alkol tüketmektedir ve alkol tüketme durumu bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.1).

Bireylerin sağlık durumuna ilişkin bilgiler Çizelge 3.2'de verilmiştir. Katılımcılar tip 2 diyabet dışında hastalık varlığı bakımından değerlendirildiğinde her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.2. Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bilgiler.

	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hastalık Varlığı									0,054 ^a
Hayır	33	53,2	22	36,1	22	33,8	77	41,0	
Evet	29	46,8	39	63,9	43	66,2	111	59,0	
Hastalık Türü									0,122 ^b
Obezite	11	37,9	19	48,7	24	55,8	54	48,6	
Kardiyovasküler Hastalıklar	9	31,0	11	28,2	18	41,9	38	34,2	
Hipertansiyon	5	17,2	11	28,2	21	48,8	37	33,3	
Sindirim Sistemi Hastalıkları	4	13,8	4	11,1	-	-	8	7,2	
Diğer	3	10,2	2	5,2	1	2,3	6	5,4	
Diyet Uygulama									<0,001 ^a
Hayır	55	88,7	51	83,6	10	15,4	116	61,7	
Evet	7	11,3	10	16,4	55	84,6	72	38,3	
Diyet Türü (n:72)									<0,001 ^b
Diyabet	-	-	-	-	52	94,5	52	72,2	
Hipertansiyon	4	57,1	6	60,0	23	41,8	33	45,8	
Zayıflama	1	14,3	3	30,0	1	1,8	5	6,9	
Hiperlipidemi	2	28,6	1	10,0	4	7,3	7	9,7	

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi ($p<0,05$).

Bireylerin %59,0'unda başka bir sağlık sorunu olup, %41,0'inde yoktur. En fazla görülen sağlık sorunu obezite (%48,6) olup bunu kardiyovasküler hastalıklar (%34,2) ve hipertansiyon (%33,3) izlemiştir. Bireylerin %38,3'ü (diyabet dahil) hastalıklarına özgü diyet uygularken %61,7'si uygulamamaktadır. Her üç grup diyet uygulama bakımından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$) ve en fazla diyet uygulayan grup tip 2 diyabet grubundakiler (%84,6) olmuştur. Diyet uyguladığını ifade edenlerin %72,2'si diyabet, %45,8'i hipertansiyon ve %9,7'si hiperlipidemi diyeti uygulamaktadır ve üç grup arasında uygulanan diyet türü bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$) (Çizelge 3.2).

Bireylerin bazı özellikleri Çizelge 3.3'te verilmiştir. Çizelgeye göre katılımcıların %9,6'sı yakın dönemde diş tedavisi görmüştür. Her üç grup arasında diş tedavisi alma durumu bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmiş ve en fazla diş tedavisi alan grup tip 2 diyabet grubu olmuştur ($p=0,043$).

Katılımcıların mesleği gereği %2,1'i bazı kimyasallara maruz kalırken, %97,9'u maruz kalmadığını ifade etmiştir. İkamet edilen yerin sanayi bölgesine

yakın olduğunu bildirenlerin oranı %9,0'dur. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$) (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Bireylerin Bazı Özellikleri.

	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diş Tedavisi Görme Durumu									0,043 ^a
Hayır	59	95,2	57	93,4	54	83,1	170	90,4	
Evet	3	4,8	4	6,6	11	16,9	18	9,6	
Diş Tedavisi Türü (n:18)									0,672 ^b
Diş dolgusu	1	33,3	2	50,0	5	45,4	8	44,4	
İmplant	1	33,3	-	-	3	27,3	4	22,2	
Diş temizliği	1	33,3	-	-	1	9,1	2	11,1	
Kanal tedavisi	-	-	1	25,0	2	18,2	3	16,7	
Diş çekimi	-	-	1	25,0	-	-	1	5,6	
Kimyasallara Maruziyet									0,328 ^b
Hayır	61	98,4	61	100,0	62	95,4	184	97,9	
Evet	1	1,6	-	-	3	4,6	4	2,1	
Sanayi Bölgesine Yakın Oturma Durumu									<0,001 ^a
Hayır	61	98,4	59	96,7	51	78,5	171	91,0	
Evet	1	1,6	2	3,3	14	21,5	17	9,0	

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi ($p<0,05$).

3.2. Bireylerin Antropometrik Özellikleri

Bireylerin bazı antropometrik ölçümleri Çizelge 3.4'te verilmiştir. Cinsiyete göre incelendiğinde; kadınların ortalama vücut ağırlıkları $76,86\pm 20,13$ kg ve erkeklerin $78,81\pm 15,91$ kg'dır. Sadece kadınlarda her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Kadınların vücut ağırlıkları ikili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$) ve prediyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık ($p<0,001$) gözlenirken, tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Kadınların ortalama BKİ'si $30,01\pm 7,59$ ve erkeklerin $26,81\pm 4,50$ kg/m²'dir. Sadece kadınlarda her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Kadınların BKİ değerleri ikili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$) ve prediyabet-normoglisemik grup ($p=0,004$) arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Kadınların bel çevrelerinin ortanca değeri 91,0 ve erkeklerin 103 cm'dir. Erkeklerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış olup ($p>0,05$) kadınlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Kadınların bel çevreleri ikili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$) ve prediyabet-normoglisemik grup ($p=0,002$) arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Kadınların kalça çevrelerinin ortanca değeri 105,0 ve erkeklerin 100 cm'dir. Sadece kadınlarda her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$) ve prediyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,003$) gözlenirken tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.

Antropometrik Ölçümler	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
Vücut ağırlığı (kg)									
Kadın	65,97±12,78 ^c	47,0-94,0	78,26±13,32 ^d	60,0-120,0	84,44±25,83 ^d	40,0-155,0	76,86±20,13	40,0-155,0	<0,001 ^a
Erkek	79,48±11,10	65,0-100,0	77,86±13,18	52,0-100,0	78,92±22,71	45,0-144,0	78,81±15,91	45,0-144,0	0,940 ^a
BKİ (kg/m ²)									
Kadın	25,83±5,26 ^c	18,4-39,6	29,97±5,25 ^d	20,8-49,9	33,45±9,23 ^d	15,6-59,1	30,01±7,59	15,6-59,1	<0,001 ^a
Erkek	26,69±3,25	22,5-34,4	26,75±3,64	20,1-33,6	27,03±6,42	17,8-44,0	26,81±4,50	17,8-44,0	0,964 ^a
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	p
Boy uzunluğu (cm)									
Kadın	160,0	155,0-165,0	160,0	155,0-167,0	160,0	155,0-160,0	160,0	155,0-165,0	0,090 ^b
Erkek	170,0	167,0-179,0	170,0	165,0-175,0	168,0	165,0-174,0	170,0	165,0-178,0	0,404 ^b
Bel çevresi (cm)									
Kadın	87,0 ^c	76,0-91,0	91,0 ^d	90,0-105,0	102,0 ^d	90,0-134,0	91,0	84,0-106,0	<0,001 ^b
Erkek	102,0	86,0-115,0	105,0	88,3-114,5	97,5	82,3-114,3	103,0	86,0-114,0	0,773 ^b

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.) (p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.) (p<0,05).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Çizelge 3.4. (Devam) Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.

Antropometrik Ölçümler	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
Kalça çevresi (cm)									
Kadın	100,0 ^c	89,0-106,0	106,0 ^d	100,0-118,0	120,0 ^d	104,0-140,0	105,0	98,0-120,0	<0,001 ^b
Erkek	100,0	95,0-103,0	101,0	95,0-104,3	99,0	92,8-105,0	100,0	94,0-103,0	0,611 ^b
Bel-Kalça oranı									
Kadın	0,86 ^c	0,84-0,88	0,87 ^d	0,86-0,89	0,88 ^d	0,87-0,94	0,87	0,85-0,90	<0,001 ^b
Erkek	1,00	0,92-1,10	1,05	0,93-1,10	0,96	0,89-1,09	1,00	0,92-1,00	0,828 ^b
Boyun çevresi (cm)									
Kadın	30,0 ^c	29,0-34,0	34,0 ^d	32,0-38,0	40,0 ^d	32,0-42,0	34,0	30,0-40,0	<0,001 ^b
Erkek	37,0	35,0-40,0	38,0	35,0-40,0	37,0	35,0-40,3	37,0	35,0-40,0	0,921 ^b
Bel-Boy oranı									
Kadın	0,53 ^c	0,47-0,58	0,57 ^d	0,53-0,65	0,64 ^e	0,56-0,64	0,57	0,52-0,65	<0,001 ^b
Erkek	0,57	0,49-0,66	0,60	0,52-0,66	0,57	0,48-0,67	0,58	0,50-0,67	0,678 ^b

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.) (p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.) (p<0,05).

^{c,d,e}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Kadınların bel-kalça oranlarının ortalanca değeri 0,87 ve erkeklerin 1,00'dir. Sadece kadınlarda her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$) ve prediyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,045$) gözlenirken tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çalışmaya katılan kadınların boyun çevrelerinin ortalanca değeri 34,0 ve erkeklerin 37,0 cm'dir ve sadece kadınlarda her üç grup arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$) ve prediyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,002$) gözlenirken tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Kadınların bel-boy oranlarının ortalanca değeri 0,57 ve erkeklerin 0,58'dir ve sadece kadınlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p<0,001$), prediyabet-normoglisemik grup ($p=0,015$) ve tip 2 diyabet-prediyabet grubu arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,027$) gözlenmiştir.

Kadınların boy uzunluklarının ortalanca değeri 160,0 ve erkeklerin 170,0 cm olarak belirlenmiştir ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümlerine göre sağlık açısından risk değerlendirmeleri Çizelge 3.5'te verilmiştir.

Çizelge 3.5. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine Göre Sağlık Açısından Risk Durumları.

Antropometrik ölçümler	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
BKİ (kg/m ²)									<0,001 ^b
Zayıf	1	1,6	-	-	2	3,1	3	1,6	
Normal	27	43,6	12	19,7	14	21,5	53	28,2	
Hafif şişman	19	30,6	26	42,6	18	27,7	63	33,5	
1. derece obez	14	22,6	18	29,5	11	16,9	43	22,9	
2. derece obez	1	1,6	4	6,6	8	12,3	13	6,9	
Morbid obez	-	-	1	1,6	12	18,5	13	6,9	
Bel çevresi (cm)									0,001 ^a
Kadın									
Düşük risk	12	34,3	2	5,1	5	11,6	19	16,2	
Yüksek risk	7	20,0	6	15,4	2	4,7	15	12,9	
Çok yüksek risk	16	45,7	31	79,5	36	83,7	83	70,9	
Erkek									0,922 ^b
Düşük risk	11	45,5	7	31,8	10	40,7	28	39,4	
Yüksek risk	3	9,1	2	9,1	2	11,1	7	9,9	
Çok yüksek risk	10	45,4	13	59,1	13	48,2	36	50,7	
Bel-Kalça oranı									0,013 ^a
Kadın									
Risk yok	15	42,9	9	23,1	6	14,0	30	25,6	
Riskli	20	57,1	30	76,9	37	86,0	87	74,4	
Erkek									
Risk yok	6	22,2	4	18,2	6	27,3	16	22,5	0,922 ^b
Riskli	21	77,8	18	81,8	16	72,7	55	77,5	
Boyun çevresi (cm)									0,003 ^a
Kadın									
Risk yok	24	32,6	14	35,9	14	32,6	52	44,4	
Riskli	11	31,4	25	64,1	29	67,4	65	55,6	
Erkek									
Risk yok	12	44,4	8	36,4	9	40,9	29	40,8	0,849 ^a
Riskli	15	55,6	14	63,6	13	59,1	42	59,2	
Bel-Boy oranı									0,013 ^a
Risk yok	17	27,4	5	8,2	9	13,8	31	16,5	
Riskli	45	72,6	56	91,8	56	86,2	157	83,5	

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'ın Kesin Testi (p<0,05)

Bireyler BKİ değerlerine göre sınıflandırıldığında; %33,5'i hafif şişman, %28,2'si normal ve %22,9'u birinci derece obezdir. Tip 2 diyabet grubundaki bireylerin %27,7'si hafif şişman, %21,5'i normal ve %18,5'i morbid obez iken, prediyabet grubundaki bireylerin %42,6'sı hafif şişman, %29,5'i birinci derece obez ve %19,7'si normaldir. Normoglisemik bireylerin %43,6'sı normal BKİ değerine

sahipken %30,6'sı hafif şişman ve %22,6'sı birinci derece obezdir. Her üç grup arasında BKİ sınıflandırılmasına göre anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Çizelge 3.5).

Katılımcılar bel çevrelerine göre sağlık riski bakımından değerlendirildiğinde; kadınların %83,7'si çok yüksek risk, %11,6'sı düşük risk ve %4,7'si yüksek risk grubunda; erkeklerin ise %48,2'si çok yüksek risk, %40,7'si düşük risk ve %11,1'i yüksek risk grubunda yer almaktadır ve sadece kadınlarda her üç grup arasında bu sınıflama bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$) (Çizelge 3.5).

Bireyler bel-kalça oranlarına göre incelendiğinde; kadınların %86,0'sı riskli grupta %14,0'ü risksiz; erkeklerin ise %72,7'si riskli grupta %27,3'ü risksiz grupta yer almaktadır ve sadece kadınlarda her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,013$) (Çizelge 3.5).

Çalışmaya katılan kadınların boyun çevrelerine göre %67,4'ü riskli grupta %32,6'sı risksiz; erkeklerin ise %59,1'i riskli grupta %40,9'u risksiz grupta yer almaktadır ve sadece kadınlarda her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,003$) (Çizelge 3.5).

Bireyler bel-boy oranlarına göre değerlendirildiğinde; bireylerin %83,5'i riskli grupta %16,5'i ise risksiz grupta yer almaktadır. Tip 2 diyabet grubundaki bireylerin %72,6'sı, prediyabet grubundakilerin %91,8'i ve normoglisemik grubundakilerin ise %86,2'si riskli grupta yer almaktadır ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,013$) (Çizelge 3.5).

3.3. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Kan Basıncı Düzeyleri

Bireylerin biyokimyasal bulguları ve kan basıncı düzeyleri Çizelge 3.6'da verilmiştir. Katılımcıların açlık plazma kan glukozu düzeylerinin (APG) ortanca değeri 107,5 mg/dL'dir ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

gözlenmiştir ($p<0,001$). Tip 2 diyabet grubunda APG ortanca değeri 192,0; prediyabet grubunda 107,0 mg/dL ve normoglisemik 93,0 mg/dL olarak saptanmıştır. İkili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$).

Katılımcıların trigliserit düzeylerinin (TG) ortanca değeri 123,0 mg/dL'dir ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,033$). Tip 2 diyabet grubunda TG ortanca değeri 135,0; prediyabet grubunda 120,0 ve normoglisemik grupta 106,5 mg/dL olarak bulunmuştur. İkili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p=0,015$) ve prediyabet-normoglisemik grup ($p=0,045$) arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.6).

Bireylerin ortalama LDL-kolesterol düzeyleri (LDL-K) $112,41\pm31,99$ mg/dL'dir ve gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p=0,031$). Tip 2 diyabet grubunda ortalama LDL-K $103,75\pm32,43$; prediyabet grubunda $118,03\pm31,64$ ve normoglisemik grupta $115,54\pm30,56$ mg/dL olarak belirlenmiştir. İkili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında sadece tip 2 diyabet-prediyabet grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p=0,036$), tip 2 diyabet-normoglisemik ve prediyabet-normoglisemik grup arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.6).

Bireylerin ortalama HDL-kolesterol düzeyleri (HDL-K) $49,52\pm12,19$ mg/dL'dir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). Ortalama HDL-K düzeyleri tip 2 diyabet grubunda $45,05\pm11,76$; prediyabet grubunda $51,64\pm12,27$ ve normoglisemik grupta $52,11\pm11,39$ mg/dL olarak saptanmıştır. İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p=0,003$) ve tip 2 diyabet-prediyabet grubu ($p=0,006$) arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken normoglisemik ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$). Katılımcıların total kolesterol düzeyleri ortalama $192,49\pm49,09$ mg/dL'dir ve her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.6).

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama sistolik kan basıncı düzeyleri (SKB) $123,42 \pm 15,69$ mmHg'dır ve anlamlıdır ($p=0,032$). Tip 2 diyabet grubunda ortalama SKB $127,43 \pm 16,28$; prediyabet grubunda $122,16 \pm 14,79$ ve normoglisemik grupta $120,45 \pm 15,28$ mmHg olarak saptanmıştır. İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında sadece tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p=0,032$) arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken tip 2 diyabet-prediyabet ve prediyabet-normoglisemik grup arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$). Katılımcıların ortalama diastolik kan basıncı düzeyleri (DKB) $72,68 \pm 10,63$ mmHg olup; gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$) (Çizelge 3.6).

Sadece tip 2 diyabeti bulunan bireylerde (n:65) ortalama hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi ise $10,38 \pm 2,60$ olarak belirlenmiştir (alt-üst değerleri: 5,50-15,70) (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Kan Basıncı Düzeyleri.

Biyokimyasal Bulgular ve Kan Basıncı	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
Açlık plazma kan glukozu (mg/dL)	93,0 ^c	89,8-96,3	107,0 ^d	102,0-112,0	192,0 ^e	143,0-288,0	107,5	95,0-149,0	<0,001 ^b
Trigliserit (mg/dL)	106,5 ^c	85,8-146,8	120,0 ^d	88,0-155,0	135,0 ^d	111,5-185,5	123,0	93,3-158,8	0,033 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	p
HbA1c (mg/dL) (n:65)	-	-	-	-	10,38±2,60	5,5-15,7	-	-	-
Total kolesterol (mg/dL)	192,0±35,93	108,0-271,0	196,95±39,43	109,0-278,0	188,77±65,71	73,0-586,0	192,49±49,09	73,0-586,0	0,645 ^a
LDL-kolesterol	115,54±30,56	65,0-93,0	118,03±31,64 ^c	43,0-187,8	103,75±32,43 ^d	24,0-169,0	112,41±31,99	24,0-193,0	0,031 ^a
HDL-kolesterol	52,11±11,39 ^c	23,0-81,0	51,64±12,27 ^c	28,0-92,0	45,05±11,76 ^d	21,0-79,0	49,52±12,19	21,0-92,0	0,001 ^a
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120,45±15,28 ^c	88,0-156,0	122,16±14,79 ^d	95,0-178,0	127,43±16,28	89,0-176,0	123,42±15,69	88,0-178,0	0,032 ^a
Diastolik kan basıncı (mmHg)	71,47±10,56	48,0-99,0	73,23±10,79	43,0-99,0	73,32±10,62	42,0-96,0	72,68±10,63	42,0-99,0	0,550 ^a

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.)(p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.)(p<0,05).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

3.4. Bireylerin Enerji ve Makro-Mikro Besin Ögesi Alımları

Çalışmaya katılan bireylerin günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları Çizelge 3.7’de verilmiştir. Günlük ortalama enerji alım miktarı $1769,09 \pm 406,80$ kkal’dır. Günlük ortalama yağ ve karbonhidrat alımları sırası ile $81,47 \pm 23,42$ g ve $184,00 \pm 63,07$ g, günlük protein alım miktarının ortanca değeri 68,4 g olarak belirlenmiştir. Bireylerin bitkisel ve hayvansal protein alımlarının ortanca değerleri ise sırası ile 26,6 ve 37,7 g’dır. Enerjinin protein, yağ ve karbonhidrattan gelen yüzdeleri ise sırası ile %16,0; %40,53 ve %42,46’dır. Katılımcıların günlük ortalama enerji ve makro besin ögeleri alım miktarları her üç grup arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Bireylerin günlük diyetle ortalama $27,66 \pm 9,81$ g doymuş yağ asitleri ve $26,87 \pm 9,04$ g tekli doymamış yağ asitleri aldıkları saptanmış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin alım miktarlarının ortanca değeri 17,3 g olarak belirlenmiştir. Bireylerin sadece günlük ortalama çoklu doymamış yağ asitleri alım miktarları her üç grup arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p = 0,043$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında sadece tip 2 diyabet-prediyabet grubu ($p = 0,012$) arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken tip 2 diyabet-normoglisemik ve prediyabet-normoglisemik grup arasında gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.7).

Günlük tüketilen besinler ile alınan posa, çözünür posa ve çözünmez posa miktarlarının ortanca değerleri sırası ile 19,7 g; 5,6 g ve 11,5 g olarak saptanmıştır. Bireylerin günlük ortalama posa ($p = 0,012$) ve çözünmez posa ($p = 0,014$) alım miktarları her üç grup arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında hem posa hem de çözünmez posa alım miktarları bakımından sadece tip 2 diyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p = 0,012$) tip 2 diyabet-prediyabet ve prediyabet-normoglisemik grup arasında gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Bireylerin günlük aldıkları; ortalama kolesterol miktarı $288,67 \pm 170,64$ mg, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin ortanca değerleri sırası ile 1,4 ve 15,5 g olarak belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Bireylerin Günlük Ortalama Enerji ve Makro Besin Öğeleri Alım Miktarları.

Enerji ve Besin Öğeleri	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		P
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
Enerji (kkal/gün)	1761,10±332,35	893,09-2565,22	1787,61±333,53	1023,78-2645,65	1758,48±522,95	1017,32-4801,89	1769,09±406,80	893,09-4801,89	0,910 ^a
Karbonhidrat (g)	182,84±54,75	71,81-361,18	189,71±55,68	77,75-320,69	179,76±76,21	49,61-552,02	184,00±63,07	49,61-552,02	0,668 ^a
Karbonhidrat (%)	42,65±10,38	20,0-65,0	43,21±9,54	24,0-62,0	41,57-10,42	14,0-63,0	42,46±10,10	14,0-65,0	0,651 ^a
Yağ (g)	81,47±23,42	21,04-163,18	34,85±155,11	74,3-87,85	35,13±167,95	72,66-84,42	81,47±23,42	21,04-167,95	0,737 ^a
Yağ (%)	40,97±8,61	18,0-57,0	40,30±8,84	24,0-58,0	40,34±8,83	23,0-63,0	40,53±8,72	18,0-63,0	0,892 ^a
Doymuş yağ (g)	28,53±9,23	2,2-55,9	25,83±8,85	5,48-48,97	28,55±11,04	9,26-67,84	27,66±9,81	2,2-67,84	0,208 ^a
Tekli doymamış yağ (g)	27,08±8,99	3,75-50,54	26,67±8,96	8,76-57,95	26,86±9,31	9,47-65,02	26,87±9,04	3,75-65,02	0,970 ^a
Kolesterol (mg)	291,35±180,54	0,0-979,4	265,14±151,62	25,0-676,40	308,20±177,59	0,0-718,6	288,67±170,64	0,0-979,4	0,365 ^a
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	p
Protein (g)	64,7	49,8-77,6	68,1	55,6-82,4	71,7	52,2-94,7	68,4	53,0-84,4	0,426 ^b
Protein (%)	15,0	13,0-18,3	15,0	13,0-19,5	16,0	14,0-22,0	16,0	13,0-19,8	0,134 ^b
Bitkisel Protein (g)	25,6	19,8-32,4	28,0	22,3-36,0	25,2	19,7-36,6	26,6	21,0-34,7	0,207 ^b
Hayvansal Protein (g)	36,4	25,8-47,8	36,7	24,4-56,8	39,7	21,1-67,7	37,7	24,2-60,4	0,547 ^b
Çoklu doymamış yağ (g)	18,3	10,8-27,2	19,3 ^c	13,5-32,6	14,5 ^d	10,1-24,9	17,3	11,3-27,8	0,043^b
Posa (g)	17,1 ^c	12,4-22,1	19,6	14,7-24,1	22,2 ^d	16,6-26,3	19,7	14,3-24,4	0,012^b
Çözünür Posa (g)	5,3	3,9-6,5	5,4	4,4-6,9	5,9	4,4-7,0	5,6	4,2-6,8	0,194 ^b
Çözünmez Posa (g)	10,4 ^c	8,3-13,9	11,2	8,2-16,4	13,4 ^d	10,2-16,6	11,5	9,0-15,5	0,014^b
Omega-3 (g)	1,34	0,9-2,0	1,51	1,0-2,8	1,3	1,1-1,8	1,4	1,0-2,1	0,700 ^b

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.)(p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.)(p<0,05).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Çizelge 3.8’de bireylerin günlük mikro besin ögesi alım miktarları verilmiştir. Bireylerin ortalama A ve C vitamini alım miktarı sırası ile $907,47 \pm 998,38 \mu\text{g}$ ve $75,98 \pm 52,38 \text{ mg}$; E vitaminin alım miktarının ortanca değeri $16,0 \text{ mg}$ olarak belirlenmiştir. Ortalama B₂ vitamini: $1,36 \pm 0,46 \text{ mg}$; B₁ ve niasin vitaminlerinin ortanca değerleri sırası ile $0,8$ ve $21,1 \text{ mg}$ ’dır. Ortalama Folat: $259,69 \pm 77,37 \mu\text{g}$; B₆ ve B₁₂ vitaminleri günlük alım miktarlarının ortanca değerleri ise sırası ile $1,1 \text{ mg}$ ve $2,4 \text{ mg}$ olarak saptanmıştır. Her üç grup arasında sadece günlük E vitamini alım miktarı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,030$). İkili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında sadece tip 2 diyabet-prediabet grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p=0,004$), tip 2 diyabet-normoglisemik ve prediabet-normoglisemik grup arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin günlük ortalama kalsiyum, magnezyum ve fosfor alım miktarları sırası ile $659,49 \pm 253,42 \text{ mg}$, $260,51 \pm 87,67 \text{ mg}$ ve $1141,70 \pm 319,59 \text{ mg}$ olarak saptanmıştır. Ayrıca ortalama günlük demir ve bakır alım miktarları sırası ile: $11,07 \pm 3,10 \text{ mg}$ ve $1,56 \pm 0,49 \text{ mg}$; potasyum, çinko, sodyum alım miktarlarının ortanca değerleri ise sırası ile $1953,5 \text{ mg}$; $8,6 \text{ mg}$ ve $3796,5 \text{ mg}$ olarak belirlenmiştir. Her üç grup arasında sadece günlük ortalama demir alım miktarı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,030$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında sadece tip 2 diyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p=0,025$), tip 2 diyabet-prediabet ve prediabet-normoglisemik grup arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Bireylerin Günlük Ortalama Mikro Besin Ögesi Alım Miktarları.

Vitaminler ve Mineraller	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
A vitamini (µg)	930,12±736,05	156,8-5694,70	944,13±1455,68	97,2-11557,5	851,47±636,05	200,1-3635,64	907,47±998,38	97,2-11557,5	0,854 ^a
B ₂ vitamini (mg)	1,37±0,45	0,41-2,37	1,27±0,40	0,45-2,41	1,45±0,49	0,56-2,82	1,36±0,46	0,41-2,82	0,084 ^a
Folat (µg)	254,28±73,66	121,85-552,15	263,65±78,83	123,3-506,45	261,13±80,29	46,0-473,95	259,69±77,37	46,0-552,15	0,786 ^a
Kalsiyum (mg)	673,52±231,10	154,65-1209,0	613,56±268,40	184,85-1288,5	689,20±256,34	163,55-1455,4	659,49±253,42	154,65-1455,4	0,214 ^a
Magnezyum (mg)	243,93±86,27	45,55-481,0	259,93±97,55	109,5-513,4	276,86±76,84	134,7-446,95	260,51±87,67	45,55-481,0	0,106 ^a
Fosfor (mg)	1110,9±318,37	340,0-1771,7	1091,79±275,12	530,0-1910,0	1217,90±348,82	672,0-2496,1	1141,70±319,59	340,0-2496,1	0,055 ^a
Demir (mg)	10,22±3,10 ^c	2,54-17,07	11,23±3,14	4,42-17,95	11,74±3,51 ^d	4,80-22,91	11,07±3,10	2,54-22,91	0,030^a
Bakır (mg)	1,49±0,47	1,37-1,61	1,60±0,49	1,48-1,73	1,57±0,52	1,44-1,70	1,56±0,49	1,48-1,63	0,442 ^a
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	p
Retinol (µg)	332,6	255,3-500,3	298,0	177,1-427,3	344,0	263,4-478,9	332,6	232,3-463,5	0,075 ^b
Karoten (µg)	1,4	0,9-2,8	1,6	1,0-2,5	1,4	0,8-2,4	1,5	0,9-2,5	0,572 ^b
E vitamini (mg)	17,4	11,0-26,7	19,4 ^c	12,2-28,7	12,6 ^d	8,2-21,5	16,0	10,0-25,8	0,013^b
B ₁ vitamini (mg)	0,8	0,6-0,9	0,8	0,6-1,0	0,9	0,7-1,0	0,8	0,6-1,0	0,166 ^b
Niasin (mg)	17,4	14,2-25,5	21,0	14,9-31,0	24,5	15,0-35,9	21,1	15,0-32,2	0,103 ^b
B ₆ vitamini (mg)	1,0	0,8-1,4	1,2	0,8-1,5	1,2	1,0-1,7	1,1	0,9-1,5	0,051 ^b
B ₁₂ vitamini (mg)	2,5	1,4-3,6	2,2	1,4-4,2	2,7	1,7-5,5	2,4	1,5-4,3	0,292 ^b
C vitamini (mg)	55,6	31,9-100,5	67,7	41,4-111,9	72,5	45,9-107,0	66,5	37,9-107,4	0,165 ^b
Potasyum (mg)	1953,5	1547,7-2359,5	1794,4	1510,6-2486,3	2042,5	1753,0-2554,6	1953,5	1557,0-2483,0	0,216 ^b
Çinko (mg)	8,3	6,5-11,4	8,4	7,1-11,5	10,2	7,3-13,1	8,6	7,2-12,0	0,084 ^b
Sodyum (mg)*	3850,7	2895,9-5345,2	3829,6	3294,9-4710,3	3720,5	2634,4-4852,5	3796,5	2987,4-4952,4	0,430 ^b

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.) (p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.) (p<0,05).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

*Yemeklere sonradan eklenen tuzdaki sodyum dahil edilmemiştir.

Bireylerin günlük enerji ve besin ögeleri alımlarının, günlük gereksinimleri karşılama düzeyleri USDA'nın (2015-2020) değerleri esas alınarak Çizelge 3.9'da değerlendirilmiştir. Posa ($p=0,005$); E, B₁, B₆ vitaminleri (sırası ile $p=0,023$; $p=0,049$ ve $p=0,022$) ve demir, çinko, fosfor, magnezyum mineralleri (sırası ile $p=0,009$; $p=0,019$; $p=0,029$ ve $p=0,030$) karşılama düzeyleri bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p<0,05$), diğer besin ögeleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Çizelge 3.9. Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Öğeleri Alımlarının Karşılama Düzeyleri (%).

Enerji ve Besin Öğeleri	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		P
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
Enerji	91,13±17,19	46,0-133,0	92,43±17,27	53,0-137,0	91,54±26,78	53,0-248,0	91,69±20,93	46,0-248,0	0,941 ^a
Yağ	124,21±35,71	32,0-249,0	124,11±38,38	53,0-236,0	120,66±35,61	54,0-256,0	122,95±36,41	32,0-256,0	0,823 ^a
Karbonhidrat	66,21±19,83	26,0-131,0	68,74±20,15	28,0-116,0	65,71±27,48	18,0-200,0	66,86±22,78	18,0-200,0	0,731 ^a
B ₂ vitamini	108,00±35,15	34,0-183,0	101,77±32,20	35,0-201,0	117,12±37,82	40,0-235,0	109,13±35,57	34,0-235,0	0,050 ^a
Folat	63,56±18,47	30,0-138,0	65,97±19,70	31,0-127,0	65,88±19,80	12,0-118,0	65,14±19,27	12,0-138,0	0,735 ^a
Kalsiyum	67,36±23,22	15,0-121,0	61,34±26,84	18,0-129,0	70,06±24,83	27,0-145,0	66,31±25,12	15,0-145,0	0,141 ^a
Magnezyum	75,52±26,66 ^c	15,0-156,0	82,80±31,96	34,0-157,0	88,48±23,01 ^d	43,0-144,0	82,36±27,74	15,0-157,0	0,030^a
Fosfor	158,50±45,40	49,0-253,0	155,70±39,19 ^c	76,0-272,0	175,49±49,20 ^d	96,0-356,0	163,47±45,52	49,0-356,0	0,029^a
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	p
Protein	113,0	87,0-135,8	119,0	97,0-144,5	126,0	91,5-166,0	120,0	93,0-148,8	0,390 ^b
Çoklu doymamış yağ	183,0	108,0-272,0	193,0	134,0-325,5	146,0	101,0-248,5	173,0	113,3-277,5	0,052 ^b
Posa	57,0 ^c	41,5-73,3	65,0	49,0-80,0	74,0 ^d	56,0-87,5	66,0	48,0-82,5	0,005^b
A vitamini	86,5	65,0-121,5	85,0	54,5-116,0	80,0	56,5-113,5	84,5	59,0-116,0	0,542 ^b
E vitamini	138,5	88,3-207,3	162,0 ^c	101,5-234,0	107,0 ^d	65,0-174,5	131,5	83,0-202,8	0,023^b
B ₁ vitamini	70,0 ^c	53,0-83,3	75,0	54,0-96,0	82,0 ^d	65,5-94,0	77,0	58,3-91,8	0,049^b
Niasin	129,0	99,5-184,8	142,0	109,5-235,5	188,0	111,5-270,5	143,5	109,0-222,3	0,058 ^b
B ₆ vitamini	79,5 ^c	64,0-111,0	91,0	65,0-121,5	100,0 ^d	77,0-122,5	91,0	67,0-117,0	0,022^b
B ₁₂ vitamini	84,0	47,8-121,0	73,0	45,5-140,0	97,0	58,5-182,0	81,5	53,0-145,5	0,172 ^b
C vitamini	56,0	31,8-100,3	68,0	41,5-112,0	72,0	47,5-107,0	66,5	38,0-107,5	0,151 ^b
Potasyum	56,0	44,0-67,0	51,0	43,0-71,0	58,0	51,0-74,0	56,5	45,0-71,0	0,127 ^b
Demir	73,5 ^c	58,0-106,0	87,0	69,0-113,5	97,0 ^d	74,0-131,5	90,0	67,3-117,8	0,009^b
Çinko	110,0 ^c	77,0-126,0	110,0	90,0-143,0	124,0 ^d	94,5-169,0	114,5	90,0-153,8	0,019^b

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.) ($p<0,05$).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.) ($p<0,05$).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden elde edilen bilgiler ile belirlenen besin gruplarında tüketim miktarları (g/gün) Çizelge 3.10'da verilmiştir. Bireylerin et grubundan tükettikleri miktar ortalama $178,31 \pm 45,09$ g/gün olarak bulunmuş ve her üç grup arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ve tip 2 diyabet-prediabet grubu arasında anlamlı bir farklılık ($p < 0,001$) varken, normoglisemik ile prediabet grubu arasında yoktur ($p > 0,05$).

Bireylerin tükettikleri süt, sebze-meyve ve diğer besinler gruplarının ortanca değerleri sırası ile 370,6; 354,2 ve 53,7 g/gündür ve besin gruplarının tüketim miktarları gruplar arasında anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.10).

Bireylerin tahıl-ekmek grubundan tükettikleri miktarın ortanca değeri 183,0 g/gün olarak bulunmuş ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p = 0,014$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında sadece tip 2 diyabet-normoglisemik grup arasında anlamlılık vardır (Çizelge 3.10).

Katılımcıların yağ grubunda tükettikleri miktarın ortanca değeri 150,0 g/gün'dür ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ve tip 2 diyabet-prediabet grubu arasında anlamlı bir farklılık ($p < 0,001$) gözlenirken normoglisemik ile prediabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.10).

Katılımcıların alkolsüz içecekler grubunda (su dahil) tükettikleri miktarın ortanca değeri 2905,6 mL/gün olarak bulunmuş ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ve tip 2 diyabet-prediabet grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p < 0,001$), normoglisemik ile prediabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. Bireylerin Son Üç Aydaki Besin Tüketim Sıklığına Göre Günlük Besin Grupları Ortalama Tüketim Miktarları (g/gün).

Besin Grubu (g/gün)	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
*Et ve Et ürünleri	158,97±31,77 ^c	97,49-236,76	170,76±39,35 ^c	92,05-176,68	203,84±49,49 ^d	87,89-298,20	178,31±45,09	87,89-298,20	<0,001 ^a
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	p
Süt ve Süt Ürünleri	355,0	291,3-382,8	377,3	333,8-435,2	374,0	327,8-407,3	370,6	330,8-407,3	0,078 ^b
Sebze-Meyve	335,6	300,0-401,3	400,0	311,9-405,7	325,4	300,0-400,0	354,2	300,3-401,3	0,188 ^b
Tahıllar-Ekmek Grubu	178,6 ^c	137,3-226,5	185,4	171,3-231,4	192,7 ^d	176,4-231,8	183,0	173,1-228,6	0,014 ^b
Yağ Grubu	120,0 ^c	110,0-150,0	138,6 ^c	113,6-160,0	160,0 ^d	150,0-175,0	150,0	120,0-170,0	<0,001 ^b
Alkolsüz İçecekler (mL/gün)	2784,1 ^c	2623,6-3008,1	2870,4 ^c	2687,1-3240,8	3643,8 ^d	2887,7-3870,4	2905,6	2725,3-3616,5	<0,001 ^b
**Diğer	51,1	40,0-66,7	54,3	43,6-91,9	55,6	45,4-65,5	53,7	42,7-71,9	0,361 ^b

*: Etler, Kurubaklagıl, Yumurta, Yağlı Tohumlar

** : Konserve Besinler, Hazır Yemekler, Soslar, Tatlılar

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda ‘‘Tukey’’,sağlanmadığı durumlarda ise ‘‘Tamhane’s T2’’ testleri uygulanmıştır.)(p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda ‘‘Mann-Whitney U Testi’’ uygulanmıştır.) (p<0,05).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

3.5. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları Çizelge 3.11’de verilmiştir. Bireylerin %44,7’si iki ana öğün ve %55,3’ü üç ana öğün tüketirken; %59,6’sı iki ara öğün, %18,6’sı bir ara öğün, %13,8’i üç ara öğün tüketmektedir. Ara öğün tüketmeyenler %8,0’dır. Katılımcıların ana ve ara öğün tüketimleri kıyaslandığında her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Katılımcıların %93,2’si ayda 1-2 kez ve %6,8’i ise haftada 1-2 kez fast-food tüketimini tercih etmektedir. Fast-food tüketimi kıyaslandığında her üç grup arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 3.11).

Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğu hazır-paketli yemeği, konserve besini ve teneke kutuda içeceği tüketmektedir (sırası ile %93,1; %78,7 ve %54,3) ve her üç grup arasında bu besinlerin tüketimi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları.

Beslenme Alışkanlıkları	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p	
	n	%	n	%		n	%	n		
Ortalama Ana Öğün Sayısı (x±s): 2,55±0,50										
Ana Öğün Sayısı										
2 öğün	26	41,9	32	52,5	26	40,0	84	44,7	0,323 ^a	
3 öğün	36	58,1	29	47,5	39	60,0	104	55,3		
Ortalama Ara Öğün Sayısı (x±s): 1,79±0,78										
Ara Öğün Sayısı										
Tüketmiyor	6	9,7	5	8,2	4	6,2	15	8,0	0,611 ^a	
1 öğün	14	22,6	11	18,1	10	15,3	35	18,6		
2 öğün	35	56,5	39	63,9	38	58,5	112	59,6		
3 öğün	7	11,2	6	9,8	13	20,0	26	13,8		
Fast-food tüketimi										
Tüketmiyor	7	11,3	-	-	4	6,2	11	5,9	0,077 ^b	
Tüketiyor	55	88,7	61	100,0	61	93,8	177	94,1		
Fast-food tüketim sıklığı (n:177)										
Haftada 1-2 kez	3	5,5	5	8,2	4	6,6	12	6,8		
Ayda 1-2 kez	52	94,5	56	91,8	57	93,4	114	93,2		
Hazır-paketli yemek tüketimi										
Hayır	7	11,3	2	3,3	4	6,1	13	6,9	0,204 ^b	
Evet	55	88,7	59	96,7	61	93,9	175	93,1		
Konserve besin tüketimi										
Hayır	13	21,0	16	26,2	11	16,9	40	21,3	0,688 ^b	
Evet	49	79,0	45	73,8	54	83,1	148	78,7		
Teneke kutuda içecek tüketimi										
Hayır	29	46,8	28	45,9	29	44,6	86	45,7	0,371 ^b	
Evet	33	53,2	33	54,1	36	55,4	102	54,3		

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi (p<0,05).

3.6. Bireylerin Besin Hazırlamada, Pişirmede, Isıtmada ve Saklamada Kullandıkları Materyaller

Bireylerin besin hazırlama, pişirme, ısıtma ve saklama sırasında kullandıkları araçların materyal bilgileri Çizelge 3.12'de gösterilmiştir. Katılımcılar et (%6,9), sebze-meyve (%5,3) ve ekmek kesimi (%5,3) için plastik yüzey kullanmaktadırlar. Et ve sebze-meyve kesimi için kullanılan materyal türü bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (sırası ile p<0,001 ve p=0,001); Et ve sebze-meyve kesmek için en fazla plastik yüzey kullanan grup tip 2 diyabet grubudur (%16,9 ve %12,3). Katılımcıların çoğunluğunun (%48,9) besinleri pişirirken karıştırmak, tutmak ve toplamak için tüm materyalleri kullandığı saptanmış olup, her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Bireyler besinleri ısıtırken çoğunlukla ocak kullanımını (%80,3) tercih etmektedir ve bu durum gruplar arasında anlamlıdır ($p=0,002$). Katılımcıların yaklaşık yarısı (%47,3) besinleri ısıtma kabı olarak teflon materyalini tercih etmektedir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Su ısıtmak amacı ile plastik su ısıtıcısı kullanımı %22,9 ve Türk kahvesi pişirirken plastik elektrikli cezve tercihi %26,1'dir. Her iki materyali de en fazla kullanan grup tip 2 diyabetli bireyler olmuştur (%36,9 ve %35,4; $p=0,001$). Hamur işi pişirirken ise en çok tercih edilen materyal alüminyum (%58,5) olmuş ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.12).

Çalışmaya katılan bireylerin günlük kullanılan besinleri, turşu-salçayı ve içme suyunu saklamak için plastik materyal kullanımı sırası ile %35,6; %50,0 ve %41,0 olarak belirlenmiştir. Besinleri saklamak için en fazla plastik materyal tercih eden grubun ise tip 2 diyabet grubu olduğu saptanmıştır (sırası ile %64,6; %73,8 ve %66,2; $p<0,001$) (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Bireylerin Besin Hazırlama, Pişirme, Isıtma ve Saklama Sırasında Kullandıkları Materyaller.

Besin hazırlama/pişirme/ saklamada kullanılan materyaller	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HAZIRLAMA AŞAMASI									
Et Kesme Yüzeyi									<0,001
Tahta	61	98,4	59	96,7	54	83,1	174	92,6	
Cam	1	1,6	-	-	-	-	1	0,5	
Plastik	-	-	2	3,3	11	16,9	13	6,9	
Sebze-Meyve Kesme Yüzeyi									0,001
Tahta	60	96,8	59	96,7	57	87,7	176	93,6	
Cam	2	3,2	-	-	-	-	2	1,1	
Plastik	-	-	2	3,3	8	12,3	10	5,3	
Ekmek Kesme Yüzeyi									0,083
Tahta	60	96,8	59	96,7	58	89,2	177	94,1	
Cam	1	1,6	-	-	-	-	1	0,5	
Plastik	1	1,6	2	3,3	7	10,8	10	5,3	
Karıştırma, tutma, toplama işlevi olanlar									
Metal	29	46,8	30	49,2	18	27,8	77	41,0	0,081
Tahta	32	51,6	31	50,8	28	43,1	91	48,4	
Silikon	1	1,6	1	1,6	1	1,5	3	1,6	
Plastik	-	-	-	-	3	4,6	3	1,6	
Hepsi	29	46,8	28	45,9	35	53,8	92	48,9	
ISITMA-PIŞİRME									
Besin ısıtma araçları									0,012
Mikrodalga	18	29,0	12	19,7	6	9,2	36	19,1	
Ocak	53	85,5	49	80,3	49	75,4	151	80,3	
Fırın	1	1,6	-	-	1	1,5	2	1,1	
Hepsi	2	3,2	4	6,6	11	16,9	17	9,0	
Besin ısıtmada kullanılan kap									0,555
Cam	5	8,1	7	11,5	3	4,6	15	8,0	
Çelik	25	40,3	29	47,5	28	43,1	82	43,6	
Teflon	31	50,0	24	39,3	34	52,3	89	47,3	
Porselen	1	1,6	1	1,7	-	-	2	1,1	

Fisher'in Kesin Testi ($p < 0,05$).

Çizelge 3.12. (Devam) Bireylerin Besin Hazırlama, Pişirme, Isıtma ve Saklama Sırasında Kullandıkları Materyaller.

Besin Hazırlama/Piştirme/Saklamada Kullanılan Materyaller	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ISITMA-PIŞİRME									
Su ısıtma									0,001 ^a
Çelik çaydanlık	33	53,2	31	50,8	32	49,2	96	51,1	
Çelik su ısıtıcısı	24	38,7	16	26,2	9	13,9	49	26,1	
Plastik su ısıtıcısı	5	8,1	14	23,0	24	36,9	43	22,9	
Türk kahvesi piştirme									0,001 ^b
Çelik cezve	20	32,3	23	37,7	26	40,0	69	36,7	
Bakır cezve	18	29,0	12	19,7	14	21,5	44	23,4	
Cam cezve	-	-	2	3,3	1	1,5	3	1,6	
Plastik elektrikli cezve	8	12,9	18	29,5	23	35,4	49	26,1	
Metal elektrikli cezve	16	25,8	6	9,8	1	1,5	23	12,2	
Hamur işi piştirme									0,447 ^b
Teflon	22	35,5	34	55,7	32	49,2	88	46,8	
Cam	25	40,3	21	34,4	21	32,3	67	35,6	
Alüminyum	14	22,6	11	18,0	13	20,0	38	58,5	
SAKLAMA KAPLARI									
Günlük kullanılan besinler için									<0,001 ^b
Cam	25	435	16	26,2	15	23,1	58	30,9	
Plastik	5	8,1	20	32,8	42	64,6	67	35,6	
Özel plastik	7	11,3	10	16,4	1	1,5	18	9,6	
Çelik	17	27,4	13	21,3	5	7,7	35	18,6	
Emaye	6	9,7	2	3,3	1	1,5	9	4,8	
Porselen	-	-	-	-	1	1,5	1	0,5	
Turşu-salça için									<0,001 ^a
Plastik	13	21,0	33	54,1	48	73,8	94	50,0	
Cam	49	79,0	28	45,9	17	26,2	94	50,0	
İçme Suyu									<0,001 ^a
Plastik	16	25,8	18	29,5	43	66,2	77	41,0	
Cam	46	74,2	43	70,5	22	33,8	111	59,0	

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi ($p<0,05$).

3.7. Bireylerin Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Almada Tercih Ettikleri Materyal Durumuna İlişkin Bilgiler

Çalışmaya katılan bireylerin bazı ambalajlı besinler satın alırken tercih ettikleri materyaller Çizelge 3.13'te değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.13. Bireylerin Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Alırken Tercih Ettikleri Materyaller.

Satın Alınan Besin	Ambalaj Bilgisi	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Su	Damacana	12	19,4	16	26,2	28	43,1	56	29,8	0,006
	Musluk	30	48,4	23	37,7	28	43,1	81	43,1	
	Bidon	1	1,6	2	3,3	-	-	3	1,6	
	Pet şişe (5/10 lt)	1	1,6	-	-	2	3,1	3	1,6	
	Aritılmış su	18	29,0	20	32,8	7	10,7	45	23,9	
Süt	Cam	3	5,9	-	-	3	5,3	6	3,8	<0,001
	Tetrapak	44	86,3	45	73,8	26	45,6	115	72,3	
	Plastik	4	7,8	6	9,8	28	49,1	38	23,9	
	Satın almam	11	17,7	10	16,4	8	12,3	29	15,4	
Ayran	Cam	-	-	1	5,3	-	-	1	1,4	0,305
	Plastik	22	100,0	18	94,7	28	100,0	68	98,6	
	Satın almam	40	64,5	42	68,9	37	56,9	119	63,3	
Kefir	Cam	9	100,0	6	75,0	1	11,1	16	61,5	0,002
	Plastik	-	-	2	15,0	8	88,9	10	38,5	
	Satın almam	53	85,5	53	86,9	56	86,2	162	86,2	
Gazlı İçecek	Cam	9	26,5	4	11,4	-	-	13	12,5	0,048
	Plastik	19	55,9	26	74,3	29	82,9	74	71,2	
	Teneke	6	17,6	5	14,3	6	17,1	17	16,3	
	Satın almam	28	45,2	26	42,6	30	46,2	84	44,7	
Meyve Suyu	Cam	6	17,6	2	5,7	1	2,8	9	8,6	0,311
	Tetrapak	20	58,8	28	80,0	31	86,1	79	75,2	
	Plastik	4	11,8	4	11,4	3	8,3	11	10,5	
	Teneke	4	11,8	1	2,9	1	2,8	6	5,7	
	Satın almam	28	45,2	26	42,6	29	44,7	83	44,1	
Turşu	Cam	56	90,3	36	59,0	17	26,2	109	58,0	<0,001 ^a
	Plastik	6	9,7	25	41,0	48	73,8	79	42,0	
Salça	Cam	52	83,9	34	55,7	15	23,1	101	53,7	<0,001 ^a
	Plastik	10	16,1	27	44,3	50	76,9	87	46,3	
Yoğurt	Cam	-	-	1	2,8	2	4,0	3	2,7	<0,001 ^b
	Plastik	19	79,2	32	88,9	48	96,0	99	90,0	
	Toprak kap	5	20,8	3	8,3	-	-	8	7,3	
	Satın almam	38	61,3	25	41,0	15	23,1	78	41,5	
Sıvı yağ	Cam	3	7,1	2	3,9	1	1,6	6	3,9	<0,001 ^b
	Plastik	18	42,9	31	60,8	48	77,4	97	62,6	
	Teneke	21	50,0	18	35,3	13	21,0	52	33,5	
	Satın almam	20	32,3	10	16,4	3	4,7	33	17,5	

^aPearson Ki-kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi ($p<0,05$).

İçme suyu alırken bireylerin %29,8'i plastik damacana ve pet şişe (%1,6) tercih etmektedir ve en fazla plastik tercih eden grup tip 2 diyabet grubudur (toplam %46,2; $p=0,006$). Satın alınan süt (%23,9) ve kefirde (%38,5) plastik şişe tercih edilmiş olup; en fazla plastik materyal tercih eden grup tip 2 diyabetliler olmuştur (süt: %49,1; $p<0,001$ ve kefir: %88,9; $p=0,002$) (Çizelge 3.13).

Gazlı içecek satın alırken bireylerin %71,2'si plastik şişe ve %16,3'ü teneke kutu tercih etmektedir ve en fazla plastik ambalaj tercih edenler tip 2 diyabet grubudur ($p=0,048$). Ayran ve meyve suyu satın alırken plastik materyal tercihi sırası ile %98,6 ve %10,5 olarak bulunmuş ve her üç grup arasında bu içecekler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.13).

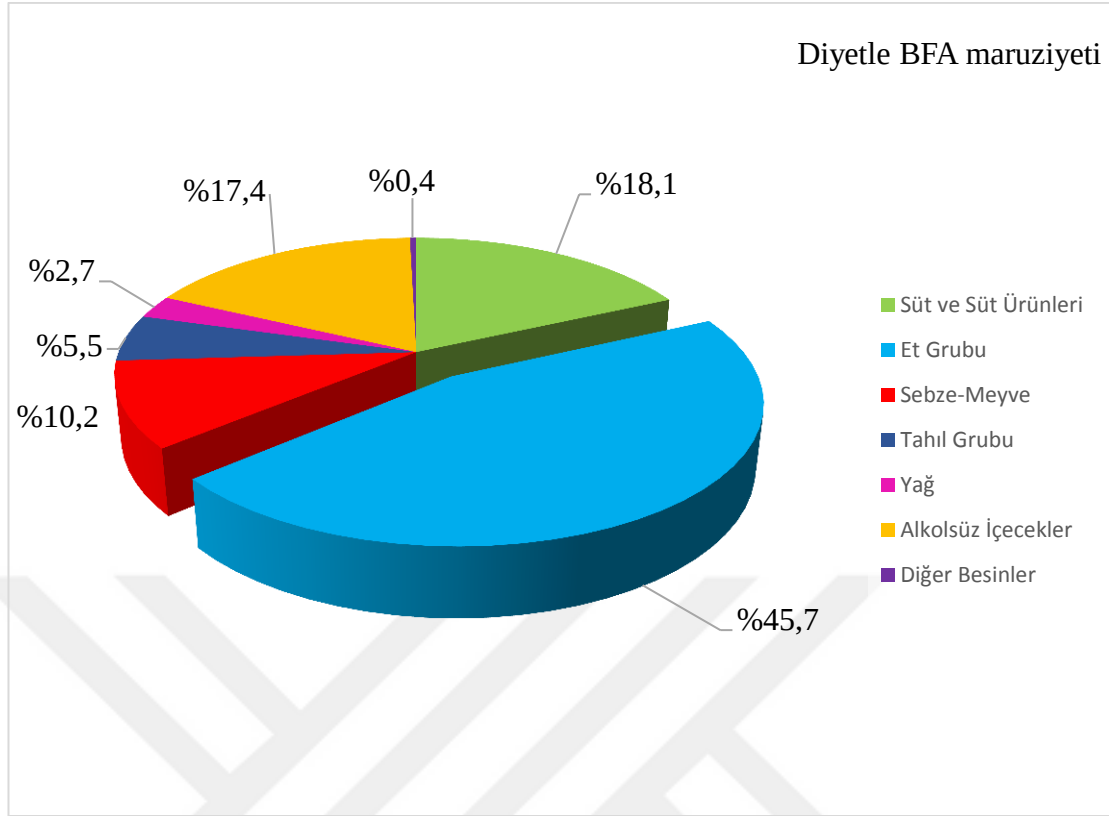
Turşu (%42,2), salça (%46,3), yoğurt (%52,6) ve sıvı yağ (%51,6) alırken plastik materyal tercih edildiğı ve en fazla plastik tercih eden grubun tip 2 diyabet grubundaki bireylerden oluştuğı belirlenmiştir ($p<0,001$) (Çizelge 3.13).

3.8. Diyet ile Maruziyet Kalınan Bisfenol A (BFA) Miktarının Hesaplanması

Çalışmaya katılan bireylerin BFA maruziyeti son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve geriye dönük bir günlük besin tüketim kaydı verileri temel alınarak hesaplanmıştır.

3.8.1. Besin Tüketim Sıklığına Göre BFA maruziyeti

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden yararlanılarak hesaplanan besin grupları bazlı günlük BFA maruziyeti Şekil 3.1'de daire grafiğı ile gösterilmiştir. En fazla BFA maruziyeti sırası ile et grubu (%45,7), süt ve ürünleri grubu (%18,1) ve alkolsüz içeceklerden (%17,4) kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.1. Besin Tüketim Sıklığı Anketinden Hesaplanan Besin Gruplarına Göre BFA Maruziyeti (%).

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden yararlanılarak hesaplanan besin grupları bazlı günlük BFA maruziyeti Çizelge 3.14'te verilmiştir. Süt ve ürünleri grubu, et grubu ve yağdan kaynaklı BFA maruziyetinin ortalama değerleri sırası ile 0,0023; 0,0181 ve 0,0013 $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak bulunmuş ve sebze-meyve grubundan kaynaklı ortalama BFA maruziyeti $0,0014 \pm 0,0006$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak belirlenmiştir. Her üç grupta, bu besin gruplarından kaynaklı BFA maruziyetleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırası ile $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,002$ ve $p = 0,010$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ve tip 2 diyabet-prediyalet grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken (sırası ile süt ve ürünleri grubu $p < 0,001$ ve $p < 0,001$; et grubu $p < 0,001$ ve $p < 0,001$; sebze-meyve grubu $p = 0,048$ ve $p = 0,024$; yağ $p = 0,009$ ve $p = 0,009$); normoglisemik grup ile prediyalet grubu arasında fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tahıllar-ekmek grubundan kaynaklı BFA maruziyeti ortalama $0,0029\pm0,0009$; alkolsüz içecekler grubu ve diğer besinlerden kaynaklı BFA maruziyetinin ortanca değerleri ise sırası ile $0,0081$ ve $0,0001$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gündür. Her üç grup karşılaştırıldığında bu besin gruplarından kaynaklı BFA maruziyetleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.14).

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden yararlanılarak hesaplanan toplam BFA maruziyet miktarı $0,0527\pm0,0683$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak saptanmıştır. En fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet ($0,0838\pm0,1093$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün), prediyabet ($0,0382\pm0,0101$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün) ve normoglisemik grupta ($0,0343\pm0,0079$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün) gözlenmiştir ve bu üç grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ($p=0,002$) ve tip 2 diyabet-prediyabet grubu arasında ($p=0,004$) anlamlı bir farklılık gözlenirken normoglisemik ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. Bireylerin Besin Tüketim Sıklığından Hesaplanan Besin Gruplarına Göre Günlük BFA Maruziyet Durumu (µg/kg vücut ağırlığı/gün).

Besin Grubu (g/gün)	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		P
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
Süt ve Süt Ürünleri	0,0020 ^c	0,0016-0,0024	0,0021 ^c	0,0016-0,0027	0,0200 ^d	0,0033-0,0299	0,0023	0,0017-0,0172	<0,001 ^b
*Et Grubu	0,0146 ^c	0,0114-0,0196	0,0162 ^c	0,0132-0,0192	0,0266 ^d	0,0197-0,0436	0,0181	0,0137-0,0240	<0,001 ^b
Yağ	0,0012 ^c	0,0010-0,0015	0,0012 ^c	0,0010-0,0016	0,0014 ^d	0,0012-0,0018	0,0013	0,0010-0,0016	0,010 ^b
Alkolsüz İçecekler	0,0079	0,0065-0,0099	0,0077	0,0065-0,0086	0,0088	0,0065-0,0111	0,0081	0,0065-0,0099	0,056 ^b
**Diğer Besinler	0,0001	0,0001-0,0002	0,0002	0,0001-0,0003	0,0001	0,0001-0,0002	0,0001	0,0001-0,0002	0,615 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	P
Sebze-Meyve	0,0045±0,0011 ^c	0,0004-0,0069	0,0041±0,0009 ^c	0,0018-0,0065	0,0074±0,0096 ^d	0,0016-0,0529	0,0054±0,0059	0,0004-0,0529	0,002 ^a
Tahıllar-Ekmek Grubu	0,0029±0,0008	0,0015-0,0047	0,0029±0,0009	0,0016-0,0054	0,0030±0,0011	0,0012-0,0059	0,0029±0,0009	0,0012-0,0059	0,639 ^a
Gruplar Toplamı	0,0343±0,0079 ^c	0,0194-0,0556	0,0382±0,0101 ^c	0,0188-0,0655	0,0838±0,1093 ^d	0,0338-0,9360	0,0527±0,0683	0,0188-0,9360	<0,001 ^a

*: Etler, Kurubaklagil, Yumurta, Yağlı Tohumlar

** : Konserve Besinler, Hazır Yemekler, Soslar, Tatlılar

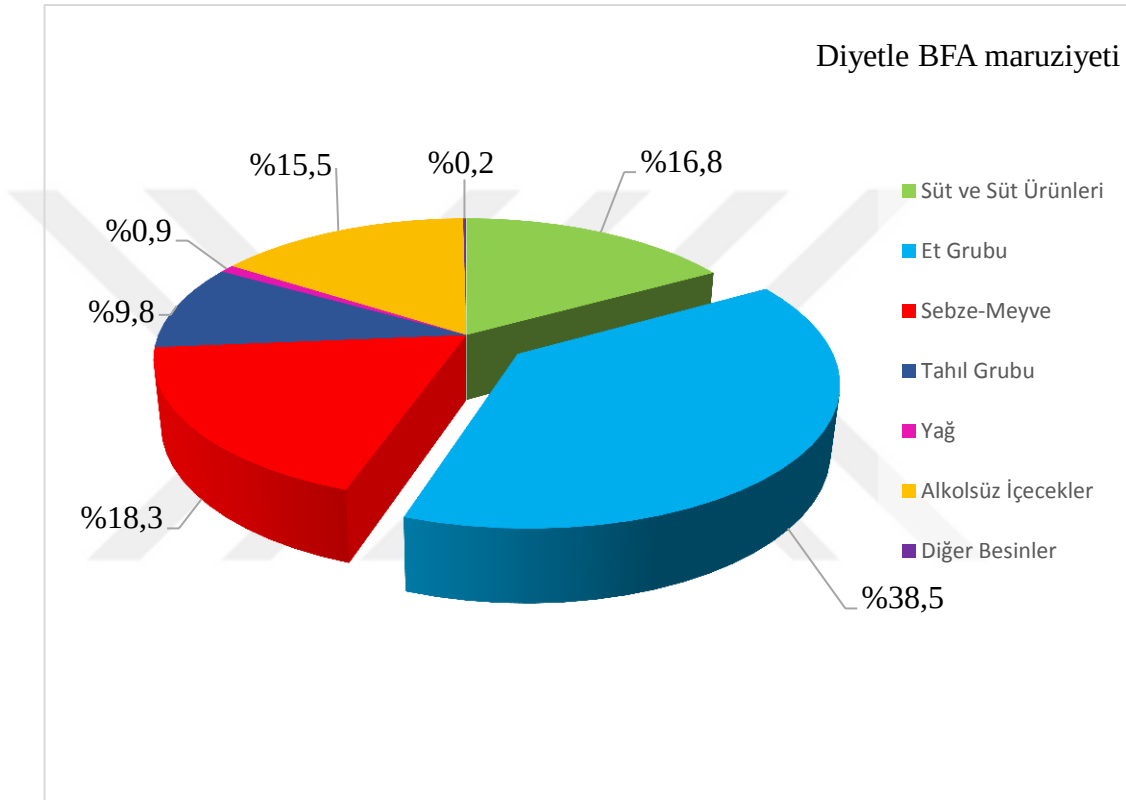
^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda "Tukey", sağlanmadığı durumlarda ise "Tamhane's T2" testleri uygulanmıştır.) (p<0,05).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U Testi" uygulanmıştır.) (p<0,05).

^{c,d}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

3.8.2. Bir Günlük Besin Tüketim Kaydına Göre BFA maruziyeti

Bireylerin bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan besin grupları bazlı günlük BFA maruziyeti Şekil 3.2’de daire grafiği ile gösterilmiştir. En fazla BFA maruziyeti sırası ile et grubu (%38,5), sebze-meyve grubu (%18,3) ve süt ve ürünleri grubundan (%16,8) kaynaklanmıştır.



Şekil 3.2. Bir Günlük Besin Tüketim Kaydından Hesaplanan Besin Gruplarına Göre BFA Maruziyeti (%).

Bireylerin bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan besin grupları bazlı günlük BFA maruziyeti Çizelge 3.15’te verilmiştir.

Süt ve ürünleri grubu ($p<0,001$) et grubu ($p<0,001$), sebze-meyve grubu ($p=0,006$), yağ ($p=0,024$) ve diğer besinlerden ($p=0,014$) kaynaklı BFA maruziyetinin ortanca değerleri sırası ile 0,0024; 0,0140; 0,0055; 0,0003 ve 0,0000 $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak bulunmuştur. İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup ve tip 2 diyabet-prediyabet grubu arasında anlamlı

bir farklılık gözlenirken (sırası ile süt ve ürünleri grubu $p<0,001$ ve $p<0,001$; et grubu $p<0,001$ ve $p<0,001$; sebze-meyve grubu $p=0,002$ ve $p=0,035$; diğer besinler $p=0,011$ ve $p=0,012$) normoglisemik ile prediyabet grubu arasında gözlenmemiştir ($p>0,05$). Yağ grubu bakımından ise, sadece tip 2 diyabet ile prediyabet grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,007$) (Çizelge 3.15).

Tahıllar-ekmek grubu ve alkolsüz içecekler grubundan kaynaklı BFA maruziyeti sırası ile ortalama $0,0045\pm0,0022$ ve $0,0073\pm0,0037$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak belirlenmiştir. Her üç grup karşılaştırıldığında bu besin gruplarından kaynaklı BFA maruziyetleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.15).

Bireylerin bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan toplam BFA maruziyetinin ortalama miktarı $0,0457\pm0,0257$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gündür. En fazla maruziyet tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta gözlenmiştir (sırası ile $0,0698\pm0,0283$; $0,0359\pm0,0126$ ve $0,0300\pm0,0082$ $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün) ve bu üç grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İkili grup şeklinde karşılaştırıldığında; tip 2 diyabet-normoglisemik grup, tip 2 diyabet-prediyabet grubu ve prediyabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,007$) (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.15. Bireylerin Besin Tüketim Kaydına Göre Hesaplanan Besin Grupları Bazlı Günlük BFA Maruziyet Durumu ($\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün).

Besin Grubu (g/gün)	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
Süt ve Süt ürünleri	0,0016 ^c	0,0009-0,0024	0,0018 ^c	0,0007-0,0043	0,0155 ^d	0,0043-0,0230	0,0024	0,0011-0,0131	<0,001 ^b
*Et Grubu	0,0113 ^c	0,0072-0,0169	0,0122 ^c	0,0072-0,0197	0,0210 ^d	0,0130-0,0377	0,0140	0,0086-0,0217	<0,001 ^b
Sebze-Meyve	0,0045 ^c	0,0019-0,0071	0,0049 ^c	0,0030-0,0077	0,0063 ^d	0,0034-0,0150	0,0055	0,0029-0,0085	0,006 ^b
Yağ	0,0003	0,0002-0,0004	0,0003 ^c	0,0002-0,0005	0,0002 ^d	0,0001-0,0004	0,0003	0,0002-0,0004	0,024 ^b
**Diğer Besinler	0,0000 ^c	0,0000-0,0001	0,0001 ^c	0,0000-0,0001	0,0000 ^d	0,0000-0,0001	0,0000	0,0000-0,0001	0,014 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	p
Tahıllar-Ekmek Grubu	0,0046±0,0019	0,0010-0,0113	0,0046±0,0016	0,0012-0,0081	0,0044±0,0030	0,0004-0,0220	0,0045±0,0022	0,0004-0,0220	0,886 ^a
Alkolsüz İçecekler	0,0074±0,0055	0,0041-0,0481	0,0064±0,0015	0,0022-0,0106	0,0080±0,0027	0,0030-0,0150	0,0073±0,0037	0,0022-0,0600	0,055 ^a
Gruplar Toplamı	0,0300±0,0082 ^c	0,0112-0,0465	0,0359±0,0126 ^d	0,0149-0,0786	0,0698±0,0283 ^e	0,0365-0,1700	0,0457±0,0257	0,0112-0,1700	<0,001 ^a

*: Etlar, Kurubaklagil, Yumurta, Yağlı Tohumlar

**:: Konserve Besinler, Hazır Yemekler, Soslar, Tatlılar

^aOne Way Anova (İkili karşılaştırmalarda varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda ‘‘Tukey’’, sağlanmadığı durumlarda ise ‘‘Tamhane’s T2’’ testleri uygulanmıştır.) ($p<0,05$).

^bKruskall Wallis Analizi (İkili karşılaştırmalarda ‘‘Mann-Whitney U Testi’’ uygulanmıştır.) ($p<0,05$).

^{c,d,e}Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Çizelge 3.16'da besin tüketim sıklığı anketive besin tüketim kaydı ile hesaplanan BFA miktarları arasındaki fark, besin gruplarına göre değerlendirilmiştir. Besin tüketim sıklığı anketive besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA miktarları arasında, tüm besin gruplarında ve toplamda anlamlı olarak farklılık saptanmıştır (sırası ile $p=0,008$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Çizelge 3.16. Besin tüketim sıklığı anketive besin tüketim kaydı ile hesaplanan BFA miktarları arasındaki fark ($\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün).

Besin Grupları	Besin tüketim sıklığı		Besin tüketim kaydı		p
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
Süt ve Süt Ürünleri Grubu	0,0090±0,0120	0,0001-0,0528	0,0079±0,0111	0,0000-0,0630	0,008
Et Grubu	0,0241±0,0322	0,0063-0,3290	0,0176±0,0148	0,0000-0,0908	<0,001
Sebze-Meyve	0,0054±0,0059	0,0004-0,0529	0,0085±0,0124	0,0000-0,0876	<0,001
Tahıllar-Ekmek Grubu	0,0029±0,0009	0,0012-0,0059	0,0045±0,0022	0,0004-0,0220	<0,001
Yağ	0,0014±0,0006	0,0001-0,0068	0,0004±0,0006	0,0001-0,0057	<0,001
Alkolsüz İçecekler	0,0089±0,0069	0,0010-0,0617	0,0073±0,0037	0,0022-0,0600	<0,001
Diğer Besinler	0,0002±0,0002	0,0000-0,0031	0,0001±0,0001	0,0000-0,0031	<0,001
Gruplar Toplamı	0,0527±0,0683	0,0188-0,9360	0,0457±0,0257	0,0112-0,1700	<0,001

*: Etler, Kurubaklagil, Yumurta, Yağlı Tohumlar

**: Konserve Besinler, Hazır Yemekler, Soslar, Tatlılar
Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ($p<0,05$)

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verileri ve yirmi dört saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerinden elde edilen günlük ortalama BFA maruziyetlerinin üç farklı referans doz için hesaplanan tehlike puanları Çizelge 3.17'de gösterilmiştir. Her üç referans doz için de hesaplanan değerler birin altında bulunmuştur. Her üç grup arasında referans dozlar için hesaplanan tehlike puanları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Tüm referans dozlar için hesaplanan tehlike puanları en yüksek tip 2 diyabet grubunda görülmüştür.

Çizelge 3.17. Bireylerin Diyet BFA Maruziyetlerinin Farklı Referans Dozlarla Hesaplanmış Tehlike Puanları.

Referans Doz (µg/ kg /gün)	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
Besin Tüketim Sıklığı									
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
RD:50 (USEPA, 1993)	0,0007	0,0006-0,0008	0,0007	0,0006-0,0009	0,0014	0,0011-0,0017	0,0008	0,0007-0,0012	<0,001 ^b
RD:25 (Health Canada, 2008)	0,0014	0,0011-0,0015	0,0015	0,0013-0,0017	0,0027	0,0022-0,0034	0,0016	0,0005-0,0050	<0,001 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	p
RD: 4 (EFSA, 2015)	0,0086±0,0020	0,0049-0,0139	0,0096±0,0025	0,0047-0,0164	0,0174±0,0057	0,0029-0,0325	0,0119±0,0055	0,0013-0,0024	<0,001 ^a
Besin Tüketim Kaydı									
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
RD:50 (USEPA, 1993)	0,0006	0,0005-0,0007	0,0007	0,0006-0,0009	0,0012	0,0010-0,0015	0,0008	0,0006-0,0011	<0,001 ^b
RD:25 (Health Canada, 2008)	0,0012	0,0010-0,0015	0,0014	0,0011-0,0017	0,0025	0,0020-0,0031	0,0015	0,0011-0,0023	<0,001 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	p
RD:4 (EFSA, 2015)	0,0075±0,0021	0,0026-0,0116	0,0090±0,0032	0,0037-0,0197	0,0175±0,0071	0,0091-0,0425	0,0114±0,0065	0,0026-0,0425	<0,001 ^a

RD: Referans doz

^aOne Way Anova, ^bKruskall Wallis Analizi (p<0,05).

3.9. Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A Miktarı ile Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketive bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti ile bazı biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki olası ilişki Çizelge 3.18, Çizelge 3.19 ve Çizelge 3.20’de değerlendirilmiştir.

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketihem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile açlık plazma kan glukozu (APG) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi derecede bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r=0,632$; $p<0,001$ ve $r=0,640$; $p<0,001$). Bu korelasyon analizleri ayrıca her üç grup için de tekrarlanmıştır. Tip 2 diyabet grubunda maruz kalınan BFA miktarı ile APG arasında anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon vardır (sırası ile $r=0,411$; $p=0,001$ ve $r=0,313$; $p<0,011$). Prediyabet grubunda herhangi bir anlamlı ilişki saptanmazken, normoglisemik grupta anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r=-0,279$; $p<0,028$ ve $r=-0,305$; $p=0,016$, Çizelge 3.18).

Çizelge 3.18. Açlık Plazma Kan Glukozu ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki.

Hesaplama türü	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Besin Tüketim Sıklığı								
APG (mg/dL)	-0,279	0,028	-0,064	0,622	0,411	0,001	0,632	<0,001
Besin Tüketim Kaydı								
APG (mg/dL)	-0,305	0,016	-0,030	0,818	0,313	0,011	0,640	<0,001

APG: Açlık plazma kan glukozu

Spearman korelasyon analizi ($p<0,05$).

Besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA’daki vücut ağırlığı başına 1 $\mu\text{g/kg}$ artış APG’de 2,816 mg/dL’lik bir artışa neden olurken besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA’daki vücut ağırlığı başına 1 $\mu\text{g/kg}$ artış ise 2,281 mg/dL’lik bir artışa neden olmaktadır (sırası ile %95 GA: 2,416-3,216 ve $p<0,001$; %95 GA: 1,926-2,636 ve $p<0,001$, Çizelge 3.19).

Çizelge 3.19. Plazma Açlık Kan Glukozu ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki (OR, %95 GA).

Hesaplama türü	Normoglisemik (n:62)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Besin Tüketim Sıklığı						
APG (mg/dL)	-0,166 [(-0,338)- (0,006)]	0,059	2,463 (1,399- 3,587)	<0,001	2,816 (2,416- 3,216)	<0,001
Besin Tüketim Kaydı						
APG (mg/dL)	-0,195 [(-0,360)- (-0,030)]	0,021	1,689 (0,843- 2,535)	<0,001	2,281 (1,926- 2,636)	<0,001

APG: Açlık plazma kan glukozu

Doğrusal Regresyon Analizi ($p < 0,05$).

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile trigliserit, total kolesterol, LDL-kolesterol, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$, Çizelge 3.20).

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımı ile hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile HDL-kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r = -0,159$; $p = 0,030$ ve $r = -0,199$; $p = 0,006$; Çizelge 3.20).

Tip 2 diyabeti bulunan bireylerde hesaplanan, hemoglobin A1c (HbA1c) değeri ile besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde mükemmel bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,776$ ve $p = 0,036$) (Çizelge 3.20).

Besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına 1 $\mu\text{g/kg}$ artış HDL-kolesterolde 0,140 mg/dL'lik bir azalmaya neden olurken besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına 1 $\mu\text{g/kg}$ artış ise 0,094 mg/dL'lik bir azalmaya neden olmaktadır [sırası ile %95 GA: (-0,218)-(-0,061) ve $p < 0,001$; %95 GA: (-0,161)-(-0,027) ve $p < 0,001$]. Bisfenol A'daki vücut ağırlığı başına 1 $\mu\text{g/kg}$ artış, HbA1c'de % 0,032'lik bir artışa neden olmaktadır (%95 GA: 0,002-0,0062 ve $p = 0,039$). (Sadece HbA1c ve HDL-K ile BFA arasında anlamlı ilişki saptanması nedeni ile ayrı bir çizelgede gösterilmemiştir).

Çizelge 3.20. Biyokimyasal Ölçümler ve Kan Basıncı ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki.

Biyokimyasal Ölçümler ve Kan Basıncı	Besin Tüketim Sıklığı		Besin Tüketim Kaydı	
	r	p	r	p
Hemoglobin A1c (%) (n:65)	0,776	0,036^a	0,229	0,066 ^a
Trigliserit (mg/dL)	0,128	0,082 ^b	0,116	0,113 ^b
Total kolesterol (mg/dL)	0,120	0,101 ^a	-0,014	0,845 ^a
LDL-kolesterol (mg/dL)	0,019	0,795 ^a	-0,127	0,086 ^a
HDL-kolesterol (mg/dL)	-0,159	0,030^a	-0,199	0,006^a
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,106	0,147 ^a	0,106	0,147 ^a
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,010	0,895 ^a	-0,054	0,459 ^a

^aPearson korelasyon analizi, ^bSpearman korelasyon analizi ($p < 0,05$)

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketive bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti ile bazı antropometrik ölçümler arasındaki olası ilişki Çizelge 3.21’de değerlendirilmiştir.

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketihem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 3.21).

Çizelge 3.21. Antropometrik Ölçümler ile BFA Maruziyet Miktarı Arasındaki Olası İlişki.

Antropometrik Ölçümler	Besin Tüketim Sıklığı		Besin Tüketim Kaydı	
	r	p	r	p
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0,079	0,283 ^a	-0,129	0,079 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	-0,111	0,130 ^a	-0,206	0,005^a
Boy uzunluğu (cm)	-0,169	0,021^b	-0,190	0,009^b
Bel çevresi (cm)	-0,201	0,006^b	-0,129	0,078 ^b
Kalça çevresi (cm)	-0,146	0,045^b	-0,079	0,284 ^b
Bel-kalça oranı	-0,169	0,020^b	-0,139	0,057 ^b
Boyun çevresi	-0,151	0,038^b	-0,103	0,159 ^b
Bel-boy oranı	-0,170	0,020^b	-0,139	0,057 ^b

^aPearson korelasyon analizi, ^bSpearman korelasyon analizi ($p < 0,05$).

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketihem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile boy uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile boy uzunluğu $r = -0,169$; $p = 0,021$ ve $r = -0,190$; $p = 0,009$) (Çizelge 3.21).

Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı boyun çevresi ve bel-boy oranı ile besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r = -0,201$ ve $p = 0,006$; $r = -0,146$ ve $p = 0,045$; $r = -0,169$ ve $p = 0,020$; $r = -0,151$ ve $p = 0,038$; $r = -0,170$ ve $p = 0,020$) (Çizelge 3.21).

Vücut ağırlığı ile besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,206$ ve $p = 0,005$) (Çizelge 3.21).

3.10. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti, bireylerin bazı biyokimyasal bulgularına ve kan basınçlarına göre Çizelge 3.22’de değerlendirilmiştir.

Bireylerin LDL-K, HDL-K, SKB ve DKB değerlerine göre oluşturulan sınıflamalarda besin tüketim sıklığı anketianketinden hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti, tüm risk gruplarında sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik belirlenmiştir ($p < 0,05$). Açlık kan glukozuna göre sadece yüksek grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta tespit edilmiştir ($p = 0,013$). Trigiserit düzeyine göre sadece optimal grupta anlamlılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta belirlenmiştir ($p < 0,001$). Bireylerin TK düzeylerine göre ise sadece optimal ($p < 0,001$) ve yüksek ($p = 0,022$) grupta anlamlılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta saptanmıştır (Çizelge 3.22).

Çalışmaya katılan bireylerin bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti, bireylerin bazı biyokimyasal bulgularına ve kan basınçlarına göre Çizelge 3.23'te değerlendirilmiştir.

Bireylerin TG, LDL-K, HDL-K, SKB ve DKB değerlerine göre oluşturulan sınıflamalarda besin tüketim kaydından hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti, tüm risk gruplarında sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik belirlenmiştir ($p<0,001$). Açlık kan glukozuna göre sadece yüksek grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bireylerin TK düzeylerine göre ise sadece optimal ($p<0,001$) ve yüksek ($p<0,001$) grupta anlamlılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta saptanmıştır (Çizelge 3.23).

Çizelge 3.22. Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Besin Tüketim Sıklığından Hesaplanan BFA Maruziyeti.

	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		P
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
APG									
Optimal	0,0343±0,0080	0,0194±0,0556	0,0378±0,0112	0,0267±0,0655	0,0419	-	0,0349±0,0085	0,0194-0,0655	0,346 ^a
Yüksek	0,0323	-	0,0382±0,0100	0,0188-0,0635	0,0844±0,1101	0,0338-0,9360	0,0637±0,0849	0,0188-0,9360	0,013^a
TG									
Optimal	0,0339±0,0078	0,0194-0,0556	0,0382±0,0086	0,0239-0,0655	0,0685±0,0207	0,0338-0,1175	0,0452±0,0197	0,0194-0,1175	<0,001^a
Yüksek	0,0357±0,0086	0,0218-0,0555	0,0381±0,0137	0,0188-0,0635	0,1040±0,1643	0,0345-0,9360	0,0693±0,1183	0,0188-0,9360	0,097 ^a
TK									
Düşük	0,0426	-	0,0465	-	0,0717±0,0143	0,0485-0,0913	0,0649±0,0175	0,0426-0,0913	0,159 ^a
Optimal	0,0345±0,0080	0,0194-0,0556	0,0381±0,089	0,0256-0,0655	0,0707±0,0219	0,0338-0,1237	0,0224±0,0021	0,0194-0,1237	<0,001^a
Yüksek	0,0335±0,0080	0,0218-0,0555	0,0379±0,0117	0,0188-0,0635	0,1204±0,2112	0,0356-0,9360	0,0573±0,1107	0,0188-0,9360	0,022^a
LDL-K									
Optimal	0,0334±0,0078	0,0248-0,0555	0,0382±0,0088	0,0188-0,0635	0,0701±0,0207	0,0356-0,9360	0,0489±0,0221	0,0188-0,9360	<0,001^a
Yüksek	0,0357±0,0082	0,0194-0,0556	0,0370±0,0117	0,0193-0,0655	0,1492±0,2770	0,0338-0,1237	0,0594±0,1288	0,0193-0,1237	0,044^a
HDL-K									
Düşük	0,0316±0,0075	0,0194-0,0481	0,0380±0,0112	0,0188-0,0655	0,0908±0,1306	0,0338-0,9360	0,0595±0,0909	0,0188-0,9360	0,007^a
Optimal	0,0366±0,0076	0,0245-0,0556	0,0389±0,0087	0,0239-0,0635	0,0680±0,0200	0,0356-0,1175	0,0449±0,0176	0,0239-0,1175	<0,001^a
SKB									
Optimal	0,0345±0,0085	0,0194-0,0556	0,0384±0,0120	0,0188-0,0655	0,0701±0,0183	0,0375-0,0995	0,0444±0,0192	0,0188-0,0995	<0,001^a
Yüksek	0,0341±0,0074	0,0214-0,0555	0,0380±0,0083	0,0256-0,0613	0,0894±0,1294	0,0338-0,9360	0,0879±0,0084	0,0214-0,9360	0,006^a
DKB									
Optimal	0,0359±0,0072	0,0245-0,0556	0,0378±0,0106	0,0188-0,0655	0,0918±0,1348	0,0338-0,9360	0,0549±0,0812	0,0188-0,9360	0,001^a
Yüksek	0,0303±0,0085	0,0194-0,0555	0,0390±0,0091	0,0256-0,0613	0,0691±0,0234	0,0356-0,1237	0,0479±0,0233	0,0194-0,1237	<0,001^a

One Way Anova ($p<0,05$).

Çizelge 3.23. Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Besin Tüketim Kaydından Hesaplanan BFA Maruziyeti.

	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		P
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
APG									
Optimal	0,0300±0,0082	0,0112±0,0465	0,0362±0,0125	0,0156±0,0541	0,0398	-	0,0310±0,0091	0,0112-0,0541	0,085 ^a
Yüksek	0,0279	-	0,0359±0,0128	0,0149-0,0786	0,0703±0,0282	0,0365-0,1700	0,0548±0,0284	0,0149-0,1700	<0,001 ^a
TG									
Optimal	0,0300±0,0084	0,0112-0,0465	0,0358±0,0107	0,0149-0,0786	0,0655±0,0254	0,0365-0,1277	0,0424±0,0220	0,0112-0,1277	<0,001 ^a
Yüksek	0,0298±0,0075	0,0154-0,0405	0,0363±0,0175	0,0156-0,0677	0,0742±0,0316	0,0383-0,1700	0,0530±0,0316	0,0154-0,1700	<0,001 ^a
TK									
Düşük	0,0327	-	0,0491	-	0,0758±0,0273	0,0530-0,1277	0,0671±0,0285	0,0327-0,1277	0,347 ^a
Optimal	0,0306±0,0074	0,0112-0,0461	0,0353±0,0116	0,0149-0,0786	0,0697±0,0307	0,0365-0,1700	0,0466±0,0270	0,0112-0,1700	<0,001 ^a
Yüksek	0,0289±0,0094	0,0127-0,0465	0,0363±0,0140	0,0156-0,0677	0,0679±0,0232	0,0366-0,1078	0,0416±0,0220	0,0127-0,1078	<0,001 ^a
LDL-K									
Optimal	0,0300±0,0075	0,0112-0,0461	0,0357±0,0112	0,0149-0,0786	0,0708±0,0294	0,0365-0,1700	0,0474±0,0270	0,0112-0,1700	<0,001 ^a
Yüksek	0,0298±0,0098	0,0127-0,0465	0,0360±0,0159	0,0156-0,0677	0,0612±0,0248	0,0366-0,1028	0,0386±0,0197	0,0127-0,1028	<0,001 ^a
HDL-K									
Düşük	0,0271±0,0070	0,0127-0,0481	0,0350±0,0115	0,0156-0,0677	0,0724±0,0315	0,0365-0,1700	0,0493±0,0303	0,0127-0,1700	<0,001 ^a
Optimal	0,0324±0,0084	0,0112-0,0461	0,0369±0,0139	0,0149-0,0786	0,0640±0,0184	0,0398-0,1078	0,0415±0,0183	0,0112-0,1078	<0,001 ^a
SKB									
Optimal	0,0323±0,0070	0,0154-0,0461	0,0358±0,0135	0,0156-0,0677	0,0717±0,0344	0,0366-0,1700	0,0430±0,0249	0,0154-0,1700	<0,001 ^a
Yüksek	0,0112±0,0087	0,0112-0,0465	0,0360±0,0120	0,0149-0,0786	0,0690±0,0257	0,0365-0,1604	0,0476±0,0262	0,0112-0,1604	<0,001 ^a
DKB									
Optimal	0,0317±0,0083	0,0112-0,0465	0,0358±0,0119	0,0156-0,0677	0,0709±0,0292	0,0365-0,1700	0,0459±0,0256	0,0112-0,1700	0,001 ^a
Yüksek	0,0257±0,0063	0,0127-0,0392	0,0362±0,0144	0,0149-0,0786	0,0678±0,0270	0,0383-0,1604	0,0452±0,0262	0,0127-0,1604	<0,001 ^a

One Way Anova ($p<0,05$).

3.11. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bazı Antropometrik Ölçümlere Göre Oluşturulan Risk Gruplarında Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti ile bazı antropometrik ölçümlere göre sağlık açısından risk durumu arasındaki olası ilişki Çizelge 3.24'te değerlendirilmiştir.

Her iki yöntemin verileri ile de hesaplanan BFA maruziyeti ile BKİ değerine, boyun çevresine ve bel-boy oranına göre sağlık açısından risk durumları arasında anlamlı ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.24).

Bel çevresine göre sağlık açısından risk durumu ile sadece son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA arasında anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,004$ ve $p = 0,014$) (Çizelge 3.24).

Bel-kalça oranına göre sağlık açısından risk durumu ile sadece bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA arasında anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,154$ ve $p = 0,035$) (Çizelge 3.24).

Çizelge 3.24. Diyetle Maruz Kalınan Bisefenol A Miktarı ile Bazı Anrtropometrik Ölçümlere Göre Hastalık Risk Durumu Arasındaki Olası İlişki.

Parametre	r	p
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (BKİ≥30 kg/m²)		
BFA (BTS)	-0,097	0,186 ^b
BFA (BTK)	-0,071	0,335 ^b
Bel çevresi (Kadın≥80 cm, Erkek≥94 cm)		
BFA (BTS)	-0,004	0,014^b
BFA (BTK)	-0,113	0,121 ^b
Bel-Kalça Oranı (Kadın≥0,85; Erkek≥0,90)		
BFA (BTS)	-0,010	0,896 ^a
BFA (BTK)	-0,154	0,035^a
Boyun Çevresi (Kadın≥34 cm, Erkek≥37 cm)		
BFA (BTS)	0,008	0,915 ^a
BFA (BTK)	-0,121	0,097 ^a
Bel-Boy Oranı (≥0,5)		
BFA (BTS)	-0,011	0,879 ^a
BFA (BTK)	-0,139	0,057 ^a

BTS: Besin Tüketi Sıklığı

BTK: Besin Tüketim Kaydı

^aPearson korelasyon analizi, ^bSpearman korelasyon analizi (p<0,05).

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketianketi ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti, bazı antropometrik ölçümlere göre oluşturulan risk gruplarında Çizelge 3.25 ve Çizelge 3.26’da değerlendirilmiştir.

Bireylerin BKİ değerine, bel çevresine ve bel-boy oranına göre oluşturulan risk gruplarında besin tüketim sıklığı anketianketinden hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti, tüm risk gruplarında sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta belirlenmiştir (p<0,05). Bel-kalça oranına göre sadece risk bulunan grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet, sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta tespit edilmiştir (p=0,049). Boyun çevresine göre ise sadece risk bulunmayan grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet, yine sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta belirlenmiştir (p=0,007) (Çizelge 3.25).

Bireylerin BKİ değerine, bel çevresine, bel-kalça oranına, boyun çevresine ve bel-boy oranına gore oluşturulan risk gruplarında besin tuketim kaydından hesaplanan BFA maruziyeti, her üçü grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti, tm risk gruplarında sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta saptanmıştır ($p<0,05$) (izelge 3.26).



Çizelge 3.25. Bireylerin Bazı Antropometrik Ölçümlerine Göre Besin Tüketim Sıklığı Anketinden Hesaplanan BFA Maruziyeti.

	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	
Beden Kütle İndeksi (BKİ)									
Risk yok	0,0349	0,0317-0,0416	0,0378	0,0336-0,0432	0,0818	0,0700-0,0897	0,0408	0,0344-0,0646	<0,001 ^b
Risk var	0,0270	0,0248-0,0302	0,0342	0,0291-0,0436	0,0568	0,0443-0,0714	0,0417	0,0302-0,0586	<0,001 ^b
Bel Çevresi									
Düşük risk	0,0387	0,0338-0,0460	0,0427	0,0409-0,0442	0,0884	0,0785-0,1019	0,0440	0,0382-0,0785	<0,001 ^b
Yüksek risk	0,0351	0,0347-0,0383	0,0376	0,0284-0,0476	0,0818	0,0658-0,7241	0,0367	0,0347-0,0516	0,009 ^b
Çok yüksek risk	0,0285	0,0256-0,0318	0,0350	0,0304-0,0428	0,0651	0,0485-0,0760	0,0372	0,0303-0,0594	<0,001 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	p
Bel-Kalça Oranı									
Risk yok	0,0400±0,0074	0,0301-0,0556	0,0443±0,0091	0,0326-0,0655	0,0882±0,0185	0,0543-0,1237	0,0538±0,0237	0,0301-0,1237	0,165 ^a
Risk var	0,0313±0,0065	0,0194-0,0464	0,0365±0,0097	0,0188-0,0635	0,0828±0,1210	0,0338-0,9360	0,0523±0,0775	0,0194-0,9360	0,049 ^a
Boyun Çevresi									
Risk yok	0,0382±0,0071	0,0278-0,0556	0,0405±0,0077	0,0258-0,0593	0,0848±0,0157	0,0567-0,1237	0,0520±0,0232	0,0258-0,1237	0,007 ^a
Risk var	0,0289±0,0056	0,0194-0,0426	0,0369±0,0111	0,0188-0,0655	0,0832±0,1361	0,0338-0,9360	0,0531±0,0884	0,0188-0,9360	0,064 ^a
Bel-Boy Oranı									
Risk yok	0,0404±0,0084	0,0280-0,0556	0,0422±0,0019	0,0408-0,0451	0,0874±0,0186	0,0567-0,1237	0,0544±0,0243	0,0280-0,1237	<0,001 ^a
Risk var	0,0319±0,0065	0,0194-0,0478	0,0378±0,0104	0,0188-0,0655	0,0832±0,1177	0,0338-0,9360	0,0523±0,0740	0,0188-0,9360	<0,001 ^a

^aOne Way Anova, ^bKruskall Wallis Analizi (p<0,05).

Çizelge 3.26. Bireylerin Bazı Antropometrik Ölçümlerine Göre Besin Tüketim Kaydından Hesaplanan BFA Maruziyeti.

	Normoglisemik (n:62)		Prediyabet (n:61)		Tip 2 Diyabet (n:65)		Toplam (n:188)		p
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	
Beden Kütle İndeksi (BKİ)									
Risk yok	0,0324±0,0072	0,0190-0,0465	0,0369±0,0128	0,0149-0,0786	0,0806±0,0313	0,0413-0,1700	0,0476±0,0281	0,0149-0,1700	<0,001 ^a
Risk var	0,0222±0,0060	0,0112-0,0314	0,0344±0,0126	0,0156-0,0648	0,0580±0,0188	0,0365-0,1078	0,0424±0,0209	0,0112-0,1078	<0,001 ^a
	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	Ortanca	Q1-Q3	p
Bel Çevresi									
Düşük risk	0,0349	0,0280-0,0421	0,0388	0,0335-0,0420	0,0765	0,0686-0,1272	0,0414	0,326-0,686	<0,001 ^b
Yüksek risk	0,0317	0,0256-0,0369	0,0388	0,0285-0,0453	0,0821	0,0511-0,1111	0,0367	0,0274-0,0461	0,004 ^b
Çok yüksek risk	0,0259	0,0207-0,0294	0,0324	0,0273-0,0426	0,0592	0,0463-0,0735	0,0366	0,0275-0,0570	<0,001 ^b
	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	X±S	Alt-Üst	p
Bel-Kalça Oranı									
Risk yok	0,0338±0,0093	0,0112-0,0465	0,0403±0,0111	0,0196-0,0611	0,0989±0,0416	0,0505-0,1700	0,0526±0,0357	0,0112-0,1700	<0,001 ^a
Risk var	0,0280±0,0069	0,0127-0,0461	0,0348±0,0129	0,0149-0,0786	0,0632±0,0195	0,0365-0,1212	0,0434±0,0212	0,0127-0,1212	<0,001 ^a
Boyun Çevresi									
Risk yok	0,0335±0,0075	0,0190-0,0465	0,0372±0,0074	0,0196-0,0464	0,0855±0,0347	0,0502-0,1700	0,0493±0,0300	0,0190-0,1700	<0,001 ^a
Risk var	0,0251±0,0066	0,0112-0,0413	0,0352±0,0149	0,0149-0,0786	0,0612±0,0197	0,0365-0,1078	0,0430±0,0217	0,0112-0,1078	<0,001 ^a
Bel-Boy Oranı									
Risk yok	0,0355±0,0078	0,0231-0,0465	0,0382±0,0109	0,0196-0,0462	0,0967±0,0378	0,0522-0,1604	0,0537±0,0348	0,0196-0,1604	<0,001 ^a
Risk var	0,0279±0,0073	0,0112-0,0445	0,0357±0,0129	0,0149-0,0786	0,0655±0,0242	0,0365-0,1700	0,0441±0,0234	0,0112-0,1700	<0,001 ^a

^aOne Way Anova, ^bKruskal Wallis Analizi (p<0,05).

3.12. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarı ile Bisfenol A Maruziyeti Üzerinde Etkisi Olabilecek Çeşitli Parametreler Arasındaki Olası İlişkinin Değerlendirilmesi

Bireylerin diyetle maruz kaldıkları toplam BFA miktarı ile BFA maruziyeti üzerinde etkisi olabilecek çeşitli parametreler arasındaki olası ilişki Çizelge 3.27’de değerlendirilmiştir.

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile yaş, toplam diyabet olma süresi, toplam prediyabet olma süresi, günlük bitkisel protein alım miktarı, doymuş yağ alımı miktarı, C vitamini alım miktarı ve bakır minerali alım miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$; Çizelge 3.27).

Katılımcıların günlük enerji ve A vitamini alım miktarı ile besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon belirlenmiştir (sırası ile $r = -0,173$ ve $p = 0,017$; $r = -0,145$ ve $p = 0,048$). Bireylerin günlük çinko minerali alım miktarı ile besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında pozitif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon belirlenmiştir ($r = 0,233$ ve $p = 0,001$) (Çizelge 3.27).

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile çoklu doymamış yağ (sırası ile $r = -0,202$ ve $p = 0,005$; $r = -0,163$ ve $p = 0,025$) ve E vitamini alım miktarları (sırası ile $r = -0,223$ ve $p = 0,002$; $r = -0,171$ ve $p = 0,019$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (Çizelge 3.27).

Çizelge 3.27. Bisfenol A Maruziyeti ile Çeşitli Parametreler Arasındaki Olası İlişkinin Değerlendirilmesi.

Parametreler	Besin Tüketim Sıklığı		Besin Tüketim Kaydı	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,086	0,238	-0,055	0,451
Diyabet süresi (yıl)	-0,001	0,995	-0,027	0,833
Prediyabet süresi (yıl)	-0,198	0,126	-0,076	0,563
Enerji alımı (kkal)	-0,173	0,017	-0,073	0,317
Hayvansal protein (g)	0,096	0,192	0,243	0,001
Bitkisel protein (g)	-0,064	0,384	-0,025	0,728
Doymuş yağ (g)	-0,037	0,614	0,003	0,966
Çoklu doymamış yağ (g)	-0,202	0,005	-0,163	0,025
A vitamini (µg)	-0,145	0,048	-0,061	0,407
C vitamini (mg)	-0,006	0,936	0,066	0,368
E vitamini (mg)	-0,223	0,002	-0,171	0,019
Çinko (mg)	0,111	0,128	0,233	0,001
Bakır (mg)	-0,026	0,728	0,057	0,440

Spearman korelasyon analizi (p<0,05).

3.13. Tip 2 Diabetes Mellitus Olma Durumu ile Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin geçtiğimiz son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti ile tip 2 diyabet olma durumu Çizelge 3.28’de değerlendirilmiştir.

Tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre, besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA maruziyetinin 0,048 µg/kg vücut ağırlığı; besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA maruziyetinin 0,037 µg/kg vücut ağırlığı daha fazla olduğu belirlenmiştir (Model 1, sırası ile %95 GA: 0,028-0,067 ve p<0,001; %95 GA: 0,031-0,043 ve p<0,001). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen cinsiyet, BKİ, bel çevresi gibi bağımsız değişkenlerin etkileri de göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre, BFA maruziyeti sırası ile 0,052 ve 0,040 µg/kg vücut ağırlığı daha fazladır (Model 2, sırası ile %95 GA: 0,031-0,072 ve p<0,001; %95 GA: 0,035-0,046 ve p<0,001). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen

eğitim durumu, sigara kullanımı gibi bağımsız değişkenlerin etkileri göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyeti sırası ile 0,053 ve 0,036 µg/kg vücut ağırlığı daha fazladır (Model 3, sırası ile %95 GA: 0,032-0,075 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,029-0,042 ve $p<0,001$). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen enerji alımı, hayvansal protein alımı gibi beslenme faktörleri göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyeti sırası ile 0,048 ve 0,036 µg/kg vücut ağırlığı daha fazladır (Model 4, sırası ile %95 GA: 0,028-0,068 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,031-0,042 ve $p<0,001$). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen saklama kabı türü, su ısıtma aracı gibi bağımsız değişkenlerin etkileri göz önüne alındığında ise; tip 2 diyabet olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyetinin sırası ile 0,034 ve 0,035 µg/kg vücut ağırlığı daha fazla olduğu belirlenmiştir (Model 5, sırası ile %95 GA: 0,014-0,054 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,028-0,041 ve $p<0,001$) (Çizelge 3.28).

Çizelge 3.28. Tip 2 Diabetes Mellitus Olma Durumu ile Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisefenol A Miktarının Değerlendirilmesi.

BFA Maruziyeti (µg/kg)	Model 1		Model 2*		Model 3**		Model 4***		Model 5****	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
BTS	0,048 (0,028-0,067)	p<0,001	0,052 (0,031-0,072)	p<0,001	0,053 (0,032-0,075)	p<0,001	0,048 (0,028-0,068)	p<0,001	0,048 (0,028-0,067)	p<0,001
BTK	0,037 (0,031-0,043)	p<0,001	0,040 (0,035-0,046)	p<0,001	0,036 (0,029-0,042)	p<0,001	0,036 (0,031-0,042)	p<0,001	0,035 (0,028-0,041)	p<0,001

Bağımlı Değişken: BFA Maruziyeti

BTS: Besin Tüketim Sıklığı

BTK: Besin Tüketim Kaydı

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, BTS: Besin tüketim sıklığı, BTK: Besin tüketim kaydı

Model 1: Tip 2 Diyabet Varlığı

**Model 2: Tip 2 Diyabet Varlığı, yaş, cinsiyet, BKİ, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, kalça çevresi, boyun çevresi, bel çevresi, bel-boy oranı*

***Model 3: Tip 2 Diyabet Varlığı, sanayi bölgesine yakınlık, sigara kullanma, fiziksel aktivite yapma, eğitim durumu, diş tedavisi görme durumu*

****Model 4: Tip 2 Diyabet Varlığı, enerji, hayvansal kaynaklı protein alımı, doymuş yağ alımı*

*****Model 5: Tip 2 Diyabet Varlığı, saklama kabı türü, su ısıtma aracı, besin ısıtma araçları, et kesme yüzeyi, sebze-meyve kesme yüzeyi, içme suyu şişesi*

Doğrusal regresyon analizi (p<0,001).

4. TARTIŞMA

Bu çalışma; normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diabet olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları BFA miktarının çeşitli parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür. Genel olarak incelendiğinde; tip 2 diyabeti olan bireylerde diyet ile maruz kalınan BFA düzeyi diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç, hipotezimizi doğrular niteliktedir.

Araştırma sonucunda elde edilen bulgular bu bölümde tartışılmıştır.

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Tip 2 diyabet hiperglisemi ile karakterize, tedavi edilmediği takdirde ciddi sağlık problemlerine neden olan ve insidansı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur (ADA, 2021).

Dünyada kadınlarda tip 2 diyabetin tahmini prevalansının erkeklerden biraz daha düşük (Kadın: %9,0 ve Erkek: %9,6) olduğu bildirilmiştir (IDF, 2019). Gujral ve ark.'nın (2015) Hindistan ve Amerika'da yaşayan 3062 Hintli birey ile yaptıkları bir çalışmada, kadınlarda erkeklere kıyasla Tip 2 diyabet görülme riski 1,47 kat daha yüksektir (%95 GA: 1,19-1,84; $p<0,01$). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) verilerine göre Türkiye'de diyabet insidansı %13,7'ye ulaşmış olup erkeklerde kadınlara göre bu oran daha düşüktür ($p>0,05$) (TURDEB II, 2010). Bu çalışmada cinsiyete göre her üç grup arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.1). Yapılan çalışmalar incelendiğinde her iki cinsiyette de tip 2 diyabet gelişme riski benzerdir. Bu nedenle hem kadınların hem erkeklerin rutin kontrollerini

yaptırmaları ve tip 2 diyabetin risk faktörleri konusunda bilinçli olmaları gerekmektedir.

Bu çalışmada katılımcıların ortalama yaşları toplamda $44,78 \pm 11,13$ yıldır ($p > 0,05$). Yaş, tip 2 diyabet için önemli değiştirilemez bir risk faktörüdür. Dünyada yetişkinlerde diyabet prevalansının yaşla birlikte arttığı saptanmıştır ve 2030, 2045 yılları için de benzer eğilimlerin gözleneceği tahmin edilmektedir (IDF, 2019). Çalışmada yaş grupları ile birlikte diyabetin daha fazla görüldüğü ve bu durumun anlamlı olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.1). Benzer şekilde Zhang ve ark. (2019), Çin ve İsveç kohortlarında 50,867 bireyle yaptıkları kesitsel bir çalışmada, her iki kohortta da yaş ile birlikte tip 2 diyabet görülme riskinde anlamlı bir artış gözlemiştir (sırası ile Çin Erkek OR:5,35 %95 GA: 3,93-7,28 ve Kadın OR:7,58 %95 GA: 5,04-10,04; İsveç Erkek OR:3,65 %95 GA: 2,74-4,86 ve Kadın OR:1,60 %95 GA: 1,16-2,20 $p < 0,001$). Bu nedenle yaşlanmanın kaçınılmaz olduğu düşünüldüğünde ve yaşın ilerlemesi ile oluşabilecek sağlık sorunlarının engellenmesinde yaşam kalitesini arttıran önlemlerin erken dönemde alınması önemlidir.

Zhang ve ark. (2019), Çin ve İsveç kohortlarında 50,867 bireyle yaptıkları kesitsel bir çalışmada, sadece İsveçli kadınlarda eğitim düzeyindeki düşme ile tip 2 diyabet görülme riskinde anlamlı bir artış saptamıştır (OR:1,62 %95 GA: 1,12-2,34; $p < 0,05$). Bu çalışmada da eğitim düzeyi bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş ve tip 2 diyabet, en fazla ilkokul mezunlarında tespit edilmiştir ($p = 0,001$) (Çizelge 3.1). Eğitim, hastalıklara karşı farkındalığın oluşmasında ve hastalıkların risk faktörleri (sağlıksız beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı gibi) konusunda bilincin geliştirilmesinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle bireylerin eğitim düzeylerinin yükseltilmesi önemlidir. Özellikle kadınların eğitim düzeyinde artma sadece kendileri için değil aynı zamanda ailelerine sağlayabilecekleri olumlu katkılar nedeni ile de daha fazla önem verilmesi gereken bir konudur. Çalışanlar %367,7 olup; diyabeti olanların çoğu ev hanımıdır (%50,8).

Fiziksel aktivite, tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesinde ve tip 2 diyabetin tedavisinde büyük bir öneme sahiptir (IDF, 2019). Joseph ve ark. (2016), Amerikalı

5829 yetişkin birey ile (tip 2 diyabet insidansı n=655) yaptıkları bir çalışmada, fiziksel aktivite düzeyi ve süresi arttıkça tip 2 diyabet gelişim riskinde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p<0,05$). Bu çalışmada ise her üç grup arasında fiziksel aktivite yapma durumu bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.1). Bu durum çalışmanın Covid-19 pandemi önlemlerinin alındığı dönemde yapılması ve bu nedenle bireylerin genellikle evde zaman geçirmelerinden kaynaklanmış olabilir. Bireylerin fiziksel aktivitenin önemi konusunda bilgilendirilmeleri ve fiziksel aktiviteye yönlendirilmeleri, tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir adım olabilir. Bunun yanı sıra düzenli fiziksel aktivite yapmanın genel sağlığa olan birçok olumlu katkısı nedeni ile de bireylerin günlük rutinleri arasında olması önemlidir.

Sigara ve alkol kullanımı tip 2 diyabet için risk faktörlerindendir. Sigara kullanımı; oksidatif stres, beta hücre hasarı ve bozulmuş endotelial fonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (Chang, 2012). Yeh ve ark. (2010) 1254 yetişkin birey ile yaptıkları bir çalışmada, sigara kullananlarda tip 2 diyabet riskini anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (OR: 1.42 95% GA, 1.20-1.67; $p<0,05$). Bu çalışmada ise normoglisemik grupta sigara kullanım durumu daha yüksektir ($p=0,006$) (Çizelge 3.1). Bu sonucun nedeni, tip 2 diyabeti bulunan bireylerin sigara kullanımı konusunda bilinçlendirilmeleri ve sağlık durumlarından dolayı bu konuda daha dikkatli olmaları olabilir. Yapılan diğer çalışmaların sigara ile ilgili sonuçlarına bakıldığında; bireylerin sigaranın olumsuz sağlık sonuçlarına karşı bilgilendirilmeleri ve ülke genelinde politikalar oluşturularak sigarayı bırakmaya teşvik edilmeleri tip 2 diyabet gibi birçok hastalıkların gelişiminin önlenmesinde büyük bir adım olabilir.

Cullmann ve ark. (2011), 5128 İsveçli bireyle yaptıkları bir çalışmada, yüksek alkol tüketimini artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkilendirmiştir (OR: 1,42 %95 GA: 1,00-2,03; $p<0,05$). Bu çalışmada ise alkol tüketimi bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.1). Bu sonucun nedeni, çalışmaya katılan bireylerin büyük bir çoğunluğunun alkol tüketmemeleridir. Alkol özellikle aşırı miktarlarda tüketildiğinde, tip 2 diyabet dışında da birçok sağlık problemine yol açabilmektedir. Bu nedenle bireyler alkolün olumsuz sağlık

sonuçlarına karşı bilgilendirilmeli ve özellikle de alkol bağımlılığı olan bireyler bırakmaya teşvik edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve hipertansiyon gibi hastalıklar tip 2 diyabetin önemli komorbiditleri arasında yer almaktadır (WHO, 2020). Dall ve ark. (2014), 19,056 Amerikalı yetişkin bireyle yaptıkları bir çalışmada; astım, artrit, inme, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıkları artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkilendirmiştir (sırası ile OR: 1,10; 1,22; 1,82; 2,15; 1,90 ve 1,87; $p<0,05$). Bu çalışmada ise hastalık varlığı ve hastalık türü bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.2). Bu durum, bireylerin pandemi koşullarından dolayı o dönemde sadece hastaneye zorunlu durumlarda başvurmalarından kaynaklanmış olabilir.

Bireylerin %38,3'ü (diyabet dahil) hastalıklarına özgü diyet uygularken %61,7'si uygulamamaktadır. Her üç grup diyet uygulama bakımından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$) ve en fazla diyet uygulayan grup tip 2 diyabet grubundakiler (%84,6) olmuştur (Çizelge 3.2). Tonding ve ark. (2014), 420 tip 2 diyabeti bulunan birey ile Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada; bireylerin sadece %5,7'sinin diyet uyguladığını belirtmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise, yine tip 2 diyabeti bulunan bireylerin (n:148) çok azı (%2,7) diyet uygulamaktadır (Antonio ve ark., 2017). Bu çalışmada diğer belirtilen çalışmalara göre tip 2 diyabeti bulunan bireylerin diyet uygulama yüzdesi daha yüksektir ancak yine de tip 2 diyabeti olup diyet uygulamayan bireyler de mevcuttur. Bu nedenle bireyler, medikal tedavinin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisi (diyet) gibi yaşam tarzı müdahalelerinin tip 2 diyabetin seyrinde ne kadar önemli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Bisfenol A, diş dolgu macunlarında ve ortodontik yapıştırıcılarda yaygın olarak kullanılan bir bileşendir ve glisidil metakrilat'ın (BisGMA) yapısında yer almaktadır (Miletic, 2018). McKinney ve ark. (2020), 211 çocuk (4-12 yaş) ile yaptıkları bir çalışmada, çocuklarda dental tedaviden önce ve sonra üriner BFA konsantrasyonunu değerlendirmiş ve BFA düzeyinde kısa dönemde küçük bir artış gözlemiştir (önce

0,51 ng/mL; sonra 0,57 ng/mL). Bu çalışmada bireylerin sadece %9,6'sı yakın dönemde diş tedavisi görmüştür ve uzun dönem süren diş tedavisi gören birey bulunmamaktadır (Çizelge 3.3). Sıklıkla kullanılan dental ürünlerin BFA içerdikleri göz önüne alındığında özellikle de uzun dönem diş tedavisi gören bireylerin düzenli sağlık kontrollerinin yapılması BFA'nın olumsuz sağlık sonuçlarının önlenmesi konusunda etkili olabilir.

Bisfenol A ile bazı meslek gruplarının çalışma şartlarında daha fazla temas sözü konusu olabilmektedir. Özellikle BFA maruziyeti bakımından termal kağıtlara sıklıkla temastan kaynaklı kasiyerler ve BFA polimerlerinin (polikarbonat, epoksi ve fenolik reçine) üretiminde görev alan işçiler risk altındadır (Ma ve ark., 2019). Hines ve ark.'nın (2017) Amerika'da BFA polimerleri üretiminde görev alan 78 fabrika işçisi ile yaptıkları bir çalışmada, işçilerin üriner BFA konsantrasyonunun geometrik ortalaması $88.0 \mu\text{g g}^{-1}$ olarak saptanmıştır. Bu değer o dönemdeki Amerikalı yetişkinlerin üriner BFA konsantrasyonunun yaklaşık 70 katı kadar olduğu ($1.27 \mu\text{g g}^{-1}$) bildirilmiştir. Bu çalışmada bu tür meslek gruplarında yer alan bireyler yer almamaktadır (Çizelge 3.3). Yapılan çalışmaların sonuçları, bu meslek gruplarında yer alan bireylerin daha fazla BFA'ya maruz kaldıklarını göstermiştir. Bu nedenle bu meslek gruplarında BFA maruziyetinin en aza indirilmesi için gerekli önlemler alınmalı ve işçilerin düzenli sağlık kontrolleri yapılmalıdır.

Meskenlerin endüstriyel bölgelere yakın olması bireylerin daha fazla BFA'ya maruz kalmalarına da neden olabilmektedir. Safakhah ve ark. (2020), İran'da endüstriyel bölge ve limanlara yakınlık durumuna göre sudaki BFA miktarını değerlendirdikleri bir çalışmada, bu bölgelere yaklaştıkça BFA miktarında artış gözlemiştir ($2,22-16,71 \text{ ng/g}$, $p<0,05$). Bu çalışmada bireylerin sadece %9,0'u sanayi bölgesine yakın ikamet etmektedir (Çizelge 3.3). Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın çevre durum raporuna göre; çalışmanın yapıldığı il olan İzmir'de 11 adet endüstriyel tesisin bulunduğu belirtilmiştir (İzmir Valiliği Çevre ve Şehircilik İl Müdürlüğü, 2018). Ancak çalışmanın yapıldığı ilçede, endüstriyel tesis bulunmamaktadır. Bu çalışmada sadece bireylerin yaşadıkları yer sorgulanmış olup meslek ve ikamet edilen yerlerin zararlı olabilecek maddeler açısından hangi düzeyde etkili olduğunu

belirleyecek herhangi bir veri toplanmamıştır. Veriler sadece bireylerin kendi beyanlarından elde edilmiş ve yorumlanmıştır. Bisfenol A sanayi faaliyetlerinin olduğu bölgelerde dikkat edilmediği takdirde su, hava ve toprak yolu ile canlılara geçebilmekte ve insan sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle özellikle kurum ve kuruluşların bu konuda gerekli önlemleri almaları insan sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra ileride yapılacak çalışmalarda ek olarak bireylerin doğdukları ve büyüdükları yerlerde, BFA maruziyetini değerlendirmek amacı ile sorgulanabilir.

4.2. Bireylerin Antropometrik Özellikleri

Tip 2 diyabet ve prediabetin gelişiminde vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikler önemli bir risk faktörüdür. Bu değişikliklerin belirlenmesinde sıklıkla beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi ve bel-boy oranı gibi antropometrik ölçümler kullanılmaktadır (Bray ve ark., 2018). Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde boy uzunluğu hariç ($p>0,05$) diğer antropometrik ölçümlerden elde edilen sonuçlar; kadınlarda, gruplar arasında anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.4). Erkeklerde anlamlı bir farklılığın bulunmaması tesadüfi bir sonuç olabilir. İkili grup karşılaştırmalarında ise tip 2 diyabet-normoglisemik grup ve prediabet-normoglisemik grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p<0,05$), tip 2 diyabet ile prediabet grubu arasında fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Sadece bel-boy oranı bakımından tüm grupların birbirleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.4). Dünyada obezite prevalansı arttıkça prediabet prevalansında da artış meydana gelmektedir. Özellikle obezite; hem prediabetin hem de tip 2 diyabetin patofizyolojisinde yer alan insülin direnci, β -hücre disfonksiyonu, artmış lipoliz, inflamasyon ve aşırı hepatik glukoz üretimi gibi bozuklukları tetiklemektedir (Lawal ve ark., 2020). Bu durum göz önüne alındığında çalışmada tip 2 diyabet ve prediabet grupları arasında çalışılan antropometrik ölçümler bakımından benzer sonuçlar gözlenmesi beklenen bir durumdur.

Khalangot ve ark. (2016), Ukrayna’da 196 yetişkin birey ile yaptıkları bir çalışmada; BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve boyun çevresi ölçümleri sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normal glukoz toleransına sahip bireylerde gözlemiştir (sırası ile $p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,014$ ve $p<0,001$). Bu çalışmada da BKİ, bel çevresi ve boyun çevresi bakımından kadınlarda benzer sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,001$) (Çizelge 3.4). Khalangot ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada ayrıca bireylerin boyun çevresi değerleri arttıkça tip 2 diyabet görülme riskinin de anlamlı olarak arttığı sonucuna ulaşmıştır (OR: 1,60 %95 GA: 1,27-2,02; $p<0,001$).

Zhang ve ark. (2018), 1885 yetişkin Çinli birey ile yaptıkları prospektif bir kohort çalışmasında ise; BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve bel-boy oranı arttıkça tip 2 diyabet görülme riskinin de anlamlı olarak arttığı sonucuna ulaşmıştır (sırası ile HR:2,305 %95 GA:1,773-2,998 $p<0,001$; HR:2,666 %95 GA:1,886-3,769 $p<0,001$; HR:1,706 %95 GA:1,196-2,433 $p=0,003$ ve HR:2,765 %95 GA:2,065-3,703 $p<0,001$).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında; bireylere vücut ağırlığı kaybının özellikle prediyabet ve tip 2 diyabet gelişimi ve tedavisi açısından önemli olduğu anlatılmalı ve bireyler sağlıklı bir vücut ağırlığı kaybına teşvik edilmelidir.

Ayrıca çalışmaya katılan bireylerin BKİ değerlerine, bel çevrelerine, bel-kalça oranlarına, boyun çevrelerine ve bel-boy oranlarına göre sağlık açısından risk durumları değerlendirilmiştir (Çizelge 3.5). Bireylerin büyük çoğunluğu bu antropometrik ölçümlere göre sağlık açısından riskli grupta yer almıştır (Çizelge 3.5). Bu durum özellikle pandemi koşulları nedeni ile bireylerin zamanlarının büyük bir bölümünü evde geçirmeleri, dolayısı ile hareketsiz kalmaları ve sağlıklı beslenmelerinden kaynaklanmış olabilir.

4.3. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Kan Basıncı Düzeyleri

Bu bölümde bazı biyokimyasal parametreler ve kan basınçları her üç grup için de değerlendirilmiştir. Meikle ve ark. (2013), kan lipidlerinin tip 2 diyabet üzerindeki

etkilerini değerlendirdikleri (n=1076) bir çalışmada; serum trigliserit (TG), LDL-kolesterol (LDL-K) ve total kolesterol (TK) düzeyleri anlamlı olarak tip 2 diyabet grubundaki bireylerde daha yüksek görülmüştür (sırası ile $p<0,001$; $p=0,002$ ve $p<0,001$). Bu çalışmada ise benzer sonuç sadece TG düzeyindedir ve LDL-K düzeyi en fazla prediyabet grubunda belirlenmiştir (sırası ile $p=0,033$ ve $p=0,031$). Ayrıca HDL kolesterol (HDL-K) düzeyi anlamlı olarak normoglisemik grupta daha yüksek bulunmuştur ve bunu sırası ile prediyabet ve tip 2 diyabet grupları takip etmektedir ($p=0,001$) (izelge 3.6).

Aydın Tezcan (2012), 140 birey ile yaptığı bir çalışmada; sistolik (SKB) ve diastolik kan basınçları (DKB) bakımından her üç grupta anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmada ise SKB anlamlı olarak her üç grupta farklı bulunurken ($p=0,0032$) DKB düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Sistolik kan basıncının en yüksek olduğu grup tip 2 diyabettir. Bunu sırası ile prediyabet ve normoglisemik grupları izlemiştir (izelge 3.6).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireylerin zaman içerisinde oluşabilecek kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi/geciktirilmesi bakımından, düzenli olarak kan lipitleri ve kan basınçları izlenmeli ve bu değerlerin normal aralıklarda olabilmesi için tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireyler konuya yönelik bilinçlendirilmelidir.

4.4. Bireylerin Enerji ve Besin gesi Alım Durumları

Tıbbi beslenme tedavisi hem prediyabet hem de diyabet tedavisinin ilk ve temel basamağını oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra komplikasyonların gelişimi, ilerlemesi ve tedavisinde de önemli etkiye sahiptir. Ayrıca beslenme, tip 2 diyabet ve prediyabetin önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir (Chaubey ve ark., 2019; Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

Bu bölümde; çalışmaya katılan bireylerin enerji ve makro besin ögesi alım durumları her üç grup için de değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik gruplarında bulunan bireylerin ortalama enerji alımları sırası ile $1758,48 \pm 522,95$; $1787,61 \pm 333,53$ ve $1761,10 \pm 332,35$ kkal/gündür ($p > 0,05$) (Çizelge 3.7). Yapılan bazı çalışmalarda da bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Eşer Durmaz (2019, tip 2 diyabet (n:40), prediyabet (n:40) ve normoglisemik gruplarında bulunan bireylerin ortalama enerji alımlarını sırası ile $1979,5 \pm 415,2$, $2057,6 \pm 319$ ve $1989,3 \pm 277,7$ kkal/gün olarak saptamıştır ($p > 0,05$). Tok (2019), 72 birey ile (n: 24 tip 2 diyabet ve n: 24 prediyabet) yaptığı çalışmada, tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik gruplarında bulunan bireylerin ortalama enerji alımlarını sırası ile kadınlarda $1790,3 \pm 720,45$; $2061,6 \pm 630,08$; $1602,3 \pm 629,2$ kkal/gün ve erkeklerde $2239,5 \pm 1042,82$; $3055,5 \pm 2673,3$ ve $1909,1 \pm 657,55$ kkal/gün olarak belirlemiştir ($p > 0,05$). Hollanda'da 2391 yetişkin birey (40-75 yaş) ile yapılan bir kohort çalışmasında (Maastricht Çalışması) ise tip 2 diyabeti (n:125) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) (n:470) bulunan bireylerin ortalama enerji alımları sırası ile 2174 ± 598 ve 2256 ± 609 kkal/gün'dür (Eussen ve ark., 2016). Bireylerin günlük enerji alımları; cinsiyete, yaşa ve fiziksel aktivite düzeyine göre kişilere özgü olarak belirlenmeli ve oluşabilecek vücut ağırlığı kazanımları önlemelidir. Çünkü harcanandan daha fazla enerji alımı durumunda vücut ağırlığı artışı gözlenmekte ve bu durumda, prediyabet ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişim riskini arttırabilmektedir.

Diyabeti olan bireylerde; enerjinin karbonhidrattan, proteinden ve yağdan gelen yüzdelerinin sırası ile %45-65, %15-20 ve $\leq$ %30 olması önerilmektedir (ADA, 2009). Ayrıca günlük karbonhidrat alımının 130 g'ın altına düşmemesi istenmektedir (IOM, 2002). Bu çalışmada tip 2 diyabet olan bireylerde enerjinin ortalama karbonhidrattan gelen yüzdesi: $\%41,57 \pm 10,42$; yağdan gelen yüzdesi: $\%40,34 \pm 8,83$ ve proteinden gelen yüzdesinin ortanca değeri %16,0 olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.7). Tok (2019), 72 bireyle yaptığı çalışmada da benzer sonuç bulmuştur ($p > 0,05$). Bunun nedeni bireylerin karbonhidrat alımlarının önerilen düzeyden düşük olması, karbonhidratlı besinlere karşı gelişen önyargıdan kaynaklanabilir. Ancak aksine oluşan sonuçlar da mevcuttur.

Eşer Durmaz (2019), 120 birey ile yaptığı bir çalışmada ise tip 2 diyabet olan bireylerde enerjinin ortalama karbonhidrattan gelen yüzdesini: $48 \pm 3,9$; yağdan gelen yüzdesini: $36,5 \pm 3,5$ ve proteinden gelen yüzdesini: $15,4 \pm 1,8$ olarak bulmuştur ve her üç grup arasında bu makro besin ögeleri alım yüzdeleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (sırası ile $p < 0,001$; $p = 0,01$ ve $p = 0,013$). Makro besin ögelerinin enerji içindeki oranları ve miktarları tip 2 diyabeti ve prediyabeti olan bireylerde oluşabilecek olumsuz glukoz dalgalanmalarının önlenmesi bakımından önemlidir.

Yeterli ve dengeli bir beslenmede yağın miktarının yanı sıra türü de oldukça önemlidir. Özellikle doymuş ve trans yağ asitlerinin (sırası ile günlük enerji alımının $< 7\%$ ve $< 1\%$) tüketimine dikkat edilmesi önerilmektedir (ADA, 2009). Bu çalışmada tip 2 diyabet olan bireylerin ortalama doymuş, tekli doymamış yağ asitleri alımı sırası ile $28,55 \pm 11,04$; $26,86 \pm 9,31$ ve çoklu doymamış yağ asitleri alımının ortanca değeri $14,5$ g olarak bulunmuştur ve her üç grup arasında doymuş ve tekli doymamış yağ asitleri bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmezken ($p > 0,05$) çoklu doymamış yağ asitleri bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p = 0,043$) (Çizelge 3.7). Çoklu doymamış yağ asitleri alımı bakımından Tok (2019), 72 bireyle yaptığı çalışmada da bu çalışmaya benzer sonuç bulmuştur ($p < 0,05$). Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 75 birey (n:38 tip 2 diyabet ve n:37 kontrol) ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise, tip 2 diyabeti bulunan bireylerin ortalama doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri alımları sırası ile $22,8 \pm 1,6$; $22,7 \pm 1,7$ ve $20,2 \pm 1,6$ g/gün olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Ekici ve ark., 2018).

Diyabeti bulunan bireylerin günlük kolesterol alımının 200 mg'ın altında olması önerilmektedir (ADA, 2009). Ancak bu çalışmada her üç grupta kolesterol düzeyleri önerilenin üzerinde olmakla birlikte tip 2 diyabet olan bireylerin günlük ortalama kolesterol alımı ($308,20 \pm 177,59$ mg) daha yüksektir (Çizelge 3.7). Bu durum bireylerin hayvansal kaynaklı besinlerin tüketiminin yüksek olmasından kaynaklanabilir. Tok (2019), 72 bireyle yaptığı çalışmada ise tip 2 diyabet olan bireylerin günlük kolesterol alımlarını bu çalışmaya göre daha düşük bulmuştur (ortalama erkek: $222,7 \pm 365,53$ ve kadın: $165,0 \pm 179,63$). Cheung ve ark. (2018),

Çin’de 211 tip 2 diyabeti bulunan yetişkin birey (18-65 yaş) ile yaptığı çalışmada ise, bireylerin kolesterol alımlarının 200 mg’ın altında olduğunu bildirmiştir ($171,1 \pm 50,8$ mg/gün). Tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireyler, kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik edebilecek sağlık problemlerinin gelişimi bakımından yüksek risk altındadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli etkileri olan yağ (özellikle doymuş yağ) ve kolesterol alımına özellikle dikkat etmeleri önemlidir.

Posanın sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden (kan glukoz düzeyi gibi) dolayı özellikle diyabeti olan bireylerde günlük 25-50 g şeklinde alınması önerilmektedir (ADA, 2009 ve Salas-Salvado ve ark., 2011). Bu çalışmada tip 2 diyabet olan bireylerin günlük posa alımının ortalanca değeri 22,2 g olarak bulunmuş ve en yüksek posa alımı bu grupta gözlenmiştir ($p=0,012$) (Çizelge 3.7). Tok (2019), 72 bireyle yaptığı çalışmada da benzer sonuç gözlemiştir. Tip 2 diyabeti olan bireylerin posa alımlarının diğer gruplara göre daha yüksek olması, bu gruptaki bireylere beslenme uzmanlarının yaptıkları önerilerden kaynaklanabilir. Bununla birlikte bireylerin istenilen düzeyde posa alımına ulaşamadıkları görülmektedir. Posa alımlarının düşük olması özellikle tam tahılların, kuru baklagillerin ve sebze-meyvelerin yeterli miktarda tüketilmemesinden kaynaklanmış olabilir. Eşer Durmaz (2019), 120 birey ile yaptığı bir çalışmada; tip 2 diyabeti bulunan bireylerin günlük posa alımı $23,3 \pm 7,5$ g olup gruplar arasında anlamlılık bildirmemiştir ($p>0,05$). Çin’de yapılan bir çalışmada ise (n:211 tip 2 diyabet), tip 2 diyabeti olan bireylerin günlük posa alımı çok düşük bulunmuştur ($6,6 \pm 2,6$ g/gün) (Cheung ve ark., 2018).

Yeterli ve dengeli bir beslenmede, vitamin ve mineraller gibi mikro besin öğelerinin de önemi büyüktür. Aynı zamanda antioksidan etki gösteren vitaminler (A, C, E vitaminleri) mineraller (bakır, çinko, manganez ve selenyum) ve koenzimler (folat, B₁, B₂, B₆ ve B₁₂ vitaminleri) tip 2 diyabet ve prediyabetin komplikasyonlarının oluşumunda etkili olan oksidatif stresin önlenmesinde etkilidir (Rani ve Mythili, 2014). Bu nedenle tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireyler özellikle yeterli düzeyde taze sebze ve meyve alımına teşvik edilmelidir. Bu çalışmada (Çizelge 3.8) sadece E vitamini ve demir (Fe) minerali açısından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ve E vitaminini en yüksek alan grubun prediyabet; Fe mineralini

en yüksek alanın ise tip 2 diyabet grubu olduğu gözlenmiştir (sırası ile $p=0,013$ ve $p=0,030$). Çalışmadan elde edilen sonuçların; E vitaminin yüksek alımı bitkisel yağlar ve yağlı tohumların, demir mineralinin yüksek alımı ise hayvansal kaynaklı besinlerin fazla tüketiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İrlanda’da 111 yetişkin birey (n:65 tip 2 diyabet) ile yapılan bir çalışmada ise; C, E vitaminleri, folat ve potasyum, çinko, magnezyum mineralleri alımları bakımından tip 2 diyabet ve kontrol grubu (normoglisemik) arasında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir ($p>0,05$) (Murray ve ark., 2013). Vitamin ve minerallerin önerilen düzeyde alınması, yeterli ve dengeli beslenme ile mümkündür. Ancak gerekli bazı durumlarda (emilim bozukluklarının varlığı, anemi, gebelik gibi) hekim önerilerine göre vitamin-mineral desteği yapılabilir.

Çalışmaya katılan bireylerin, günlük gereksinimleri karşılama düzeyleri USDA’nın (2015-2020) enerji ve besin ögeleri için önerilen yeterli alım miktarları esas alınarak değerlendirilmiştir. Bireylerin; yağ, protein, çoklu doymamış yağ ($p<0,05$), E vitamini, niasin ve çinko ($p<0,05$) alımlarının önerilen düzeyin üstünde olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.9). Yağ ve proteininin yüksek alımı hayvansal kaynaklı besinlerin; çoklu doymamış yağın ve E vitamininin yüksek alımı sıvı yağlar, yağlı balıklar (somon, sardalye, uskumru gibi), yağlı tohumların; niasinin yüksek alımı hayvansal kaynaklı besinler, tahıllar, kuru baklagiller, yeşil yapraklı sebzelerin ve çinkonun yüksek alımı ise hayvansal kaynaklı besinler ve yağlı tohumların fazla tüketiminden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte özellikle yağ alımının karşılama yüzdesinin yüksek olması oluşabilecek komplikasyonlar, olumsuz biyokimyasal bulgular açısından önemlidir. Diyet ile ilgili eğitimlerde bu konular ile ilgili daha fazla bilgi verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Karşılama düzeyleri her üç grup arasında değerlendirildiğinde, posa ($p=0,005$); E, B₁, B₆ vitaminleri (sırası ile $p=0,023$; $p=0,049$ ve $p=0,022$) ve demir, çinko, fosfor, magnezyum minerallerinin (sırası ile $p=0,009$; $p=0,019$; $p=0,029$ ve $p=0,030$) karşılama düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p<0,05$), diğer besin ögeleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.9). Diyet ile karşılama yüzdeleri 50-75 arasında olan karbonhidrat, folat, kalsiyum, posa, C

vitamini ve potasyum için özellikle bu besin ögelerini içeren kaynakların anlatılması doğru olacaktır.

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden elde edilen bilgiler sonucunda belirlenen besin gruplarının tüketim miktarları (g/gün) değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra alkolsüz içecek ve diğer besinler de bu grupta değerlendirilmiştir (Çizelge 3.10). Günlük ortalama et ve et ürünleri, tahıllar-ekmek, yağ ve diğer besinlerin tüketim miktarları bakımından her üç grup arasındaki fark anlamlıdır. En fazla tüketim sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik gruplarında gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.10). Ancak süt ve süt ürünleri tüketim miktarları bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Murray ve ark. (2013), İrlanda’da 111 yetişkin birey ile yaptığı çalışmada ise; tip 2 diyabeti bulunan bireylerin ekmek, sebze, süt ve süt ürünleri ve yağ tüketimlerinin anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmiştir (sırası ile $p=0,003$; $p=0,046$; $p<0,001$ ve $p=0,048$).

Genel olarak değerlendirildiğinde tip 2 diyabeti ve prediyabeti olan bireylerin günlük enerji ve besin ögeleri alım miktarları, normal glukoz toleransına sahip bireylere göre daha yüksektir. Bu durumun sonucunun insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncine neden olan düşük dereceli inflamasyon hipotalamusta hasara neden olabilmekte, leptin ve insülinin tokluk sinyallerine karşı direnç gelişebilmekte ve sonuçta besin alımında artış gözlenebilmektedir (Sears ve Perry, 2015).

4.5. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Tip 2 diyabeti bulunan bireylerin kan glukoz düzeylerinin istenilen düzeyde tutulabilmesi için genel olarak üç ana ve üç ara öğün şeklinde tüketmeleri önerilmektedir (Evert ve ark., 2014; Franz ve ark., 2017; IDF, 2017; MacLeod ve ark., 2017). Bu çalışmada tip 2 diyabet olan bireylerin %60’ı üç ana öğün ve %58,5’i iki ara öğün tüketmektedir. Çalışmaya katılan bireylerin ana ve ara öğün tüketim miktarları

bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.11). Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 158 tip 2 diyabeti bulunan birey ile yapılan bir çalışmada; bireylerin %44,3'ünün iki, %55,7'sinin üç ana öğün tükettiği saptanırken; %64,6'sının bir, %31,6'sının iki, %3,8'inin ise üç ara öğün tükettiği saptanmıştır (Balaban, 2017). Genel olarak incelendiğinde tip 2 diyabeti bulunan bireylerin üç ana ve ara öğün tüketimleri düzensizdir. Kan glukoz düzeylerinin hedeflenen aralıklarda tutulabilmesi için genel olarak üç ana ve üç ara öğün şeklinde bir beslenme önerilmektedir. Ancak böyle bir genelleme olsa da ana ve ara öğün tüketim oranları; bireylerin aldıkları tıbbi tedaviye, metabolik gereksinmelerine ve yaşam tarzına göre belirlenmelidir.

Bu çalışmada bireylerin %94,1'i fast food, %93,1'i hazır paketli besin, %78,7 'si teneke kutuda içecek ve %54,3'ü konserve besin tükettiklerini ifade etmişlerdir (Çizelge 3.11). Anlamlı çıkmamakla birlikte hazır-paketli yemek, konserve besin ve teneke kutuda içecek tüketenlerin oranı diyabetik olan bireylerde (bu oranlar sırası ile %93,9; %83,1 ve %55,4), normoglisemik ve prediyabet olan bireylerden daha yüksektir. Amerika'da 44,072 yetişkin kadın birey (n: 2873 tip 2 diyabet) ile yapılan bir kohort çalışmasında ise, tüm bireylerin %28,0'i (hamburger ve pizza) haftada bir kere veya daha fazla fast food tüketmektedir (Krishnan, 2010). Bu çalışmada, haftada 1-2 kez fast food tüketen tip 2 diyabetlilerinin oranı %6,6; normoglisemiklerin %5,5'dir. Suudi Arabistan'da 10,827 yetişkin birey (n:808 tip 2 diyabet) ile yapılan bir kohort çalışmasında, tip 2 diyabeti bulunan bireylerin %13,6'sının, normoglisemik bireylerin %35,8'inin haftada iki kere veya daha fazla fast food tükettiği belirtilmiştir (Slamah ve ark., 2020). Bu çalışmada daha düşük oranlarda fast food tüketiminin olması sevindirici bir durumdur. Birleşik Arap Emirlikleri'nde sadece tip 2 diyabeti bulunan 3,653 yetişkin birey ile yapılan bir çalışmada ise, bireylerin yaklaşık %80,0'inin ayda üç kere veya daha fazla fast food tüketimi olduğu bildirilmiştir (Sadiya ve Mnla, 2019). Bu sonuçlar göz önüne alındığında; fast food tüketiminin, ileride sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği konusunda farkındalık çalışmalarının yapılması önemlidir. Ayrıca taze ve paketlenmeden satılan sağlıklı besinlerin tüketiminin özendirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

4.6. Bireylerin Besin Hazırlamada, Pişirmede, Isıtmada ve Saklamada Kullandıkları Materyaller

Bisfenol A polimerlerini içeren plastikler, mutfak araç-gereçlerin üretiminde de sıklıkla kullanılmaktadır. Bu bölümde bireylerin besin hazırlamada kullandıkları materyaller değerlendirilmiştir (Çizelge 3.12).

Daha önceki yıllarda kesme yüzeyi olarak sadece tahta yüzey kullanılırken günümüzde cam, paslanmaz çelik ve polimer gibi birçok materyal kullanılmaktadır (Ak ve ark., 1994). Bu çalışmada et, sebze-meyve ve ekmek kesme yüzeyi materyali olarak en fazla plastik tercih eden grup tip 2 diyabet grubu olarak bulunmuştur (sırası ile $p<0,001$ ve $p=0,001$). Katılımcıların et, sebze-meyve ve ekmek kesmek için sırası ile %6,9'u; %5,3'ü ve %5,3'ü plastik materyal tercih etmiştir. Çiftçi'nin (2019) laktasyon dönemindeki 80 kadın ile yaptığı çalışmada ise kesme yüzeyi için plastik tercihi %41,3 olarak bulunmuştur.

Trinity College Dublin'de yakın zamanda yapılan bir araştırmada, mutfak aletlerinde yaygın olarak kullanılan bir plastik olan polipropilenden yapılan plastik su ısıtıcılarında, 1 L su 100 °C'nin üzerinde kaynatıldığında 10 milyon mikropplastik parçacığın suya salındığı bulunmuştur. Bu durum özellikle de BFA geçişi için büyük risk oluşturmaktadır (Li ve ark., 2020). Bu çalışmada su ısıtıcısı ve kahve makinesi materyali bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ve en fazla plastik su ısıtıcısı (%36,9) ve kahve makinesi (%35,4) kullanan grubun tip 2 diyabet grubu olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). İnce ve ark. (2018), Ankara'da 100 çocuk ile yaptığı bir çalışmada; tip 1 diyabeti olan çocukların ailelerinin plastik su ısıtıcısı tercihinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur ($p=0,021$).

Polikarbonatlar, mikrodalga ısıtma sonucu daha hızlı bir şekilde hidrolize ve glikolize uğrayarak monomerlerine ayrılmakta ve ortama daha fazla BFA salınmaktadır. Bu nedenle BFA içermeyen mikrodalga ısıtmaya uygun besin kapları kullanılmalıdır (Rosi ve ark., 2015). Bu çalışmada bireylerin sadece %19,1'i ısıtma

aracı olarak mikrodalga fırın kullanmaktadır ve bireyler besinleri ısıtmak için BFA içeren kapları tercih etmemektedir (Çizelge 3.12).

Erdem ve Acar (2012), Ankara ve İstanbul’da polikarbonat su şişelerinden farklı sıcaklıklardaki (4°C, 20°C ve 35°C; 60 gün) BFA maruziyetini değerlendirdikleri bir çalışmada; sıcaklık değeri arttıkça içme suyuna BFA geçişinin de arttığını ancak tüm bu değerlerin EC’nin spesifik migrasyon limitinin (0,05 mg/kg besin) altında olduğunu saptamıştır (sırası ile saptanmamış, 0,001 mg/kg ve 0,003 mg/kg). Elobeid ve ark. (2012), Suudi Arabistan’da yaptıkları bir çalışmada; güneş ışığına maruz kalan polikarbonat şişeden daha fazla BFA’nın suya geçtiğini tespit etmiştir (kapalı ortam 4,03 ng/L ve açık ortam 7,5 ng/L). Genel olarak incelendiğinde polikarbonat su şişelerinden suya BFA geçişi spesifik migrasyon limitinin altında bulunmuş, BFA geçişinde yüksek sıcaklık ve uzun süre bekletme gibi koşullarda artış gözlenmiştir (Elobeid ve ark., 2012; Guart ve ark., 2011; Erdem ve Acar, 2012). Bu çalışmada her üç grup arasında içme suyu şişesi türü bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ve en fazla plastik şişe kullanan grup tip 2 diyabet grubu olarak bulunmuştur (%66,2; $p<0,001$). Su satın almada yaygın olarak kullanılan malzemenin plastikten oluşması kullanılan malzemenin bileşiminde yer alan maddelerin çeşitli çevresel maruziyetler sonucu çözünerek tüketilen içeceklerin içine karışmakta ve sonuçta önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu durum özellikle meme ve prostat kanseri, obezite, kısırlık, diyabet ve çeşitli nörolojik bozukluklar riskinde artışa sebep olabilmektedir.

Kanada’da yapılan bir çalışmada; salça, domates püresi ve somon balığı gibi birçok konserve besinin bulunduğu 78 farklı besinin BFA içeriği incelenmiş, her besinin BFA içeriği farklı bulunmuş ancak bu değerler belirlenen spesifik migrasyon limitinin altında kalmıştır (Cao ve ark., 2010). Bu çalışmada salçanın ve turşunun muhafaza edildiği kap türleri bakımından değerlendirildiğinde her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş yine en fazla plastik kap tercih eden grup tip 2 diyabet grubu olarak bulunmuştur (%73,8; $p<0,001$). Diyabet hastalarında plastik kapların kullanılması özellikle hastalığın endokrin bir hastalık olması yönü ile de önemlidir. Çünkü bu tür materyaller endokrin sistem üzerinde hücresel düzeyde etki göstererek daha fazla komorbiditeler oluşturabilmektedir.

Genel olarak incelediğimizde besinlere kaplardan BFA geçişi belirlenen spesifik migrasyon limitinin altında kalmıştır. Ancak toplam maruziyet bakımından değerlendirildiğinde bu değerler insan sağlığı açısından önemli olabilir. Bu çalışmada genel olarak plastik materyal tercih eden grup tip 2 diyabet grubu olarak bulunmuştur. Bu durum çalışmanın ‘Tip 2 diyabet grubunda BFA maruziyeti diğer gruplara göre daha yüksektir.’ hipotezini destekler niteliktedir.

4.7. Bireylerin Bazı Ambalajlı Besinleri Satın Almada Tercih Ettikleri Materyaller

Lv ve ark.’ (2014), Çin’de plastik şişedeki kola, yeşil çay ve süt örneklerindeki BFA miktarını analiz ettikleri bir çalışmada; bu içeceklerde BFA tespit etmiş ancak bu değerlerin spesifik migrasyon limitinin altında olduğunu belirtmiştir (sırası ile alkolsüz içecekler 5,3–78,9 ng/L ve süt 128,7 g/kg). Yapılan başka bir analiz çalışmasında; polietilen tereftalat (PET) şişe ve teneke kutulardaki kola, diyet kola ve soğuk çay gibi içeceklerde BFA tespit edilmiş ve yine bu değerlerin spesifik migrasyon limitinin altında olduğu belirtilmiştir (sırası ile PET şişe: 0,011; 0,031 ng/g teneke kutu: 0,16; 0,32 ng/g) (Cao ve ark., 2018). Yunanistan’da yapılan bir çalışmada, 12 plastik şişe, beş tetra pak paket ve 10 teneke kutuda bulunan alkolsüz içecekler ve besinlerdeki BFA miktarı analiz edilmiş, bulunan değerler yine spesifik migrasyon limitinin altında bulunmuştur (Alkolsüz içecekler: 0,4–10,2 ng/mL; meyve suyu: 0,61–82,5 ng/mL; et ürünleri: 0,58–98,0 ng/mL; deniz ürünleri: 0,9–550,5 ng/g; soslar: 0,2–21,0 ng/g; mısır: 0,9–230,8 ng/g; domates: 0,31–109,7 ng/g; sebzeler: 0,1–1858,7 ng/g) (Tzatzarakis ve ark., 2017). Diğer başka bir çalışmada ise, zeytin yağı (0,84 ng/mL), keten tohumu yağı (2,16 ng/mL) ve kolza yağının (1,83 ng/mL) içerdiği BFA miktarları incelenmiş ancak değerler yine spesifik migrasyon limitinin altında bulunmuştur (Zhu ve ark., 2017).

Bu çalışmada bireylerin içme suyu, süt, kefir, gazlı içecekler, turşu, salça, yoğurt ve sıvı yağ satın alırken tercih ettikleri ambalaj türü bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (içme suyu: %46,2; $p=0,006$ süt: %49,1; $p<0,001$

kefir: %88,9; $p=0,002$ gazlı içecek: %82,9; $p=0,048$ turşu: %73,8 salça: %76,9 yoğurt: %96 ve sıvı yağ: %77,4; $p<0,001$) (izelge 3.13). İnce ve ark.'nın (2018) 100 ocuk ile yaptıkları bir çalışmada ise plastik şişede süt ürünleri ve paketli et ürünleri tüketimi tip 1 diyabeti olan çocuklarda daha fazla görülmüştür ($p<0,001$ ve $p=0,027$).

Bazı besinleri satın alırken, en fazla tip 2 diyabeti bulunan bireyler plastik materyal tercih etmiştir. Bu nedenle bireylere sağlıklı beslenme nerileri verilirken aynı zamanda besin kaplama materyallerinden BFA geçişi konusunda da bilgilendirilme yapılmalı ve bu konuda alınabilecek önlemler anlatılmalıdır.

4.8. Diyet ile Maruz Kalınan Bisfenol A (BFA) Miktarı

BFA'ya mesleki nedenlerle maruz kalanlar dışında bütün yaş gruplarında temel BFA kaynağı tüketilen besinlerdir (Dekant ve Völkel, 2008). Bu çalışmada bireylerin diyet ile maruz kaldıkları tahmini BFA miktarı, son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketianketi ve bir günlük besin tüketim kaydıverileri temel alınarak hesaplanmıştır. Bisfenol A maruziyet miktarının hesaplanmasında her iki yöntemin de kullanılması nedeni, bu yöntemlerin arasında farkın ne kadar değiştiğini görmek ve yorumlamada daha gerçekçi olmanın hedeflenmesidir. Bisfenol A maruziyet miktarı hesaplanırken EFSA'nın belirttiği ortalama değerler baz alınmıştır. EFSA'nın içeriğinde hesaplanacak besinlerin bulunmadığı durumda ise ulusal ve uluslararası çalışmalardan elde edilen veriler kullanılarak hesaplama yapılmıştır.

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerine göre en fazla BFA maruziyeti sırası ile et grubu (%45,7), süt ve süt ürünleri grubu (%18,1) ve alkolsüz içecekler grubundan (%17,4) (şekil 3.1); bir günlük besin tüketim kaydıverilerine göre ise en fazla BFA maruziyeti sırası ile et grubu (%38,5), sebze-meyve grubu (%18,3) ve süt ve ürünleri grubundan (%16,8) kaynaklanmıştır (şekil 3.2). Bu sonuçlardan, BFA maruziyet miktarının besinlere göre değişiklik gösterebildiği ve en fazla maruziyetin hayvansal kaynaklı besinlerden kaynaklandığı görülmektedir. Diyet ile maruz kalınan BFA miktarını, tip 2 diyabeti ve prediyabeti

bulunan bireylerde değerlendiren literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları, farklı popülasyonlardaki bireylerde diyet ile maruz kalınan BFA düzeyini değerlendiren çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çiftçi (2019), laktasyon dönemindeki 80 kadın birey ile yaptığı bir çalışmada; bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerine göre en fazla BFA maruziyet oranının sırası ile sebze-meyve grubu (%30,54), yağ grubu (%24,36) ve tahıl-ekmek grubundan (%24,10); bir günlük besin tüketim kaydı verilerine göre ise en fazla BFA maruziyetinin sırası ile süt ve süt ürünleri (%55,9), alkolsüz içecekler grubu (%25,92) ve et grubundan (%6,08) kaynaklandığı sonucuna ulaşmıştır. Bu çalışmada farklı sonuçlar gözlenmesi; çalışmaların laktasyon döneminde bulunan kadın bireyler ile yapılmasından ve dolayısı ile bireylerin beslenme alışkanlıklarının farklılık göstermesinden kaynaklı olabilir. Diyet ile alınan BFA maruziyet miktarı ile ilgili Chen ve ark. (2016), Tayvan’da farklı yaş gruplarında bulunan bireyler ile yaptığı bir kohort çalışmasında; en fazla diyet ile BFA maruziyet miktarlarının sırası ile et ve et ürünlerinden, sebzelerden, meyvelerden ve süttten olduğunu saptamıştır.

Bisfenol A’nın besinlere geçiş miktarı; besinin türüne, pH değerine, yağ içeriğine; sıcaklığa ve temas süresine bağlı olarak değişmektedir (Xu ve ark., 2013). Her iki yöntem ile de hesaplanan ortalama BFA maruziyeti, (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2) en fazla et ve et ürünlerinden kaynaklanmıştır (sırası ile %45,7 ve %38,5). Tayvan'daki Beslenme ve Sağlık Araştırması’nın (NAHSIT) verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada da, diyet ile en fazla BFA maruziyeti et ve et ürünlerinden kaynaklanmıştır (Chen ve ark., 2016). Bisfenol A yüksek oranda lipofilik ve biyobirikimlilik özelliğine sahip bir kimyasaldır (Georgescu, 2013). Hayvanın beslenmesinden, kesilip işlenmesi ve paketlenmesi dahil tüm aşamalarda BFA maruziyeti gözlenebilmektedir. Et ve et ürünleri, yüksek yağ içerisine sahiptir bu nedenle yüksek oranda BFA birikimi gerçekleşebilmektedir (Siddique ve ark., 2021).

Süt ve süt ürünleri; son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin %18,1’inden (Şekil 3.1) ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA (Şekil 3.2) maruziyetinin ise %16,8’inden sorumludur. Hayvanın beslenmesinden süütün üretimi (süt sağımı

sırasında PVC boruların kullanılması, sütün tanklarda depo edilmesi gibi) ve paketlenmesi dahil tüm aşamalarda BFA maruziyeti gözlenebilmektedir (Mercogliano ve Santonicola, 2018). İtalya’da yapılan bir analiz çalışmasında; elle sağılmış (0,757 µg/L), mekanik olarak sağılmış (0,580 µg/L) ve soğutma tankından alınan süt örneklerinde (0,797 µg/L) BFA saptanmıştır (Santonicola ve ark., 2019).

Sebze ve meyve; son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin %10,2’sinden ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin ise %18,3’ünden sorumludur (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Sebze ve meyvelere; çevresel kontaminasyon (su, toprak ve hava gibi) yolu ile veya işlenme ve paketlenme aşamaları sırasında BFA geçişi olabilmektedir. Özellikle kök sebzeler, yapraklı sebzeler göre topraktan daha fazla BFA absorbe ettikleri için daha fazla BFA içerebilmektedir (Careghini ve ark., 2015; Chen ve ark., 2016; Lin, 2012). Portekiz’de yapılan bir analiz çalışmasında incelenen sebze ve meyvelerde 3,7-265,6 mg/kg BFA tespit edilmiş ve sebzelerde meyvelere göre daha fazla BFA bulunmuştur (Cunha ve Fernandes, 2013).

Alkolsüz içecekler (su dahil); son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin %17,4’ünden ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin ise %15,5’inden sorumludur (sırası ile Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Sıvı besinlerin ($2,30 \pm 0,18$ ng/ml) katı besinlere ($33,4 \pm 4,4$ ng/g) kıyasla daha az miktarda BFA içerdiği gösterilmiştir (Tzatzarakis ve ark., 2017). Belçika’da yapılan bir analiz çalışmasında, katı besinlerin sıvı besinlere göre 40 kat daha fazla BFA içerdiği tespit edilmiştir (Geens ve ark., 2010). Katı besinlerde daha fazla BFA saptanmasının nedeni, BFA’nın katı faza geç etmesidir (Siddique ve ark., 2021). Bu çalışmada alkolsüz içeceklerden kaynaklanan BFA maruziyetinin fazla olması, bireylerin su ve diğer alkolsüz içecekler tüketimlerinin yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ekmek ve tahıllar; son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin %5,5’inden (Şekil 3.1) ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin ise %9,8’inden

(Şekil 3.2) sorumludur. Laktasyon dönemindeki kadın bireyler ile yapılan bir çalışmada ise, bu oranlar sırası ile %24,10 ve %0,91 olarak bulunmuştur (Çiftçi, 2019). Bu çalışmada bireylerin ekmek ve tahıl tüketimlerinin yüksek olmasına karşın BFA maruziyetinin düşük olması, bireylerin bu besin grubunu paketli almayı tercih etmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Yağlar (sıvı ve katı yağlar); son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin %2,7'sinden ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin ise %0,9'undan sorumludur. Diğer besinler (konserve besinler, soslar, tatlılar ve hazır yemekler) ise son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin %0,4'ünden ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyetinin ise %0,2'sinden sorumludur (sırası ile Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Bu besin gruplarından kaynaklı BFA maruziyetinin düşük bulunması, bireylerin bu gruplardaki besinleri az tüketmesinden kaynaklı olabilir.

Yapılan analiz çalışmalarının sonuçları incelendiğinde; diyet ile en fazla maruziyetin katı besinlerden, besinin türüne göre değerlendirildiğinde ise hem yağ içeriğinin yüksek olması hem de hayvanın beslenmesinden paketlenmesine kadar geçen süreçlerde BFA maruziyeti gerçekleşebilmesi gibi nedenlerden dolayı hayvansal kaynaklı besinlerden kaynaklandığı görülmüştür.

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyet miktarı 0,0527 µg/kg vücut ağırlığı/gün (Çizelge 3.14) ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyet miktarı ise 0,0457 µg/kg vücut ağırlığı/gün (Çizelge 3.15) olarak tespit edilmiştir. Çiftçi'nin (2019) laktasyon döneminde bulunan kadınlarla yaptığı çalışmada, bu değerler sırası ile 0,95 ve 0,17 µg/kg vücut ağırlığı/gün'dür. Avrupa ülkelerinde ise, diyet ile maruz kalınan ortalama BFA maruziyet düzeyinin kadınlarda 0,132 ve erkeklerde 0,126 µg/kg vücut ağırlığı/gün olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2015). Bu çalışmada diğer belirtilen çalışmalara göre BFA maruziyet

miktarının daha düşük bulunması, çalışmanın kırsal kesime yakın bir bölgede yapılmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketive yirmi dört saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan toplam BFA maruziyet miktarı en fazla sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta gözlenmiş ve her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.14 ve Çizelge 3.15). Bu çalışmanın yapıldığı dönemde literatürde; diyet ile maruz kalınan BFA maruziyetini, tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireylerde değerlendiren çalışmaya rastalanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları; idrar ve serum örneklerinde tespit edilen BFA düzeylerini, tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireylerde değerlendiren çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Aydın Tezcan (2012), 140 yetişkin birey (18-65 yaş) (n:50 tip 2 diyabet, n:45 prediyabet) ile yaptığı bir çalışmada da; üriner BFA maruziyetinin en fazla sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta olduğunu tespit etmiştir [sırası ile (0,30 (0,30-4,13); 0,30 (0,30-1,25) ve 0,30 (0,30-0,73) ng/mL; $p<0,001$].

İran'da 239 yetişkin birey (28-68 yaş) (n:119 tip 2 diyabet) ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da en fazla tip 2 diyabet grubunda üriner BFA maruziyeti tespit edilmiştir (tip 2 diyabet: $2,9\pm1,8$ ve normoglisemik: $0,5\pm0,3$ μ /L; $p=0,001$) (Ahmadkhaniha ve ark., 2014). Li ve ark. (2018), 101 yetişkin birey (28-68 yaş) (n: 54 tip 2 diyabet) ile Suudi Arabistan'da yaptıkları bir çalışmada da üriner BFA miktarının en fazla tip 2 diyabet grubunda olduğunu saptamıştır (tip 2 diyabet: 6,22 ve normoglisemik: 4,4 ng/mL; $p<0,01$).

Hindistan'da 60 yetişkin birey (35-55 yaş) (n:30 tip 2 diyabet) ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, en fazla serum BFA düzeyi tip 2 diyabet grubunda belirlenmiştir (tip 2 diyabet: $52,4\pm3,8$ ve normoglisemik: $41,7\pm3,0$ ng/mL; $p=0,029$) (Soundararajan ve ark., 2019). Çin'de 130 yetişkin birey (n:65 tip 2 diyabet) ile yapılan bir başka çalışmada ise yine en fazla serum BFA düzeyi tip 2 diyabet grubunda saptanmıştır (tip 2 diyabet: 2,6 ve normoglisemik: 2,3 μ /L; $p=0,001$) (Ma ve ark., 2021).

Bu çalışmanın ve yapılan bazı çalışmaların sonuçları incelendiğinde; BFA maruziyetinin, en fazla tip 2 diyabeti bulunan bireylerde olduğu görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada ve Aydın Tezcan (2012), çalışmasında; ek olarak prediyabeti bulunan bireyler de değerlendirilmiş ve en fazla BFA maruziyetinin tip 2 diyabeti bulunanlardan sonra prediyabetli olanlarda olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni; BFA'nın endokrin bozucu bir kimyasal olması ve dolayısı ile kan glukozu homeostazından sorumlu birçok metabolik süreci olumsuz etkileyebilmesi olabilir.

Besin tüketim sıklığı anketive besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA miktarları arasında, tüm besin gruplarında ve genel toplamda anlamlı olarak farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.16). Bu farklılık, bireylerin ortalama tüketim miktarları ile günlük tüketim miktarlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca kayıtların oluşturulması bireylerin kendi ifadelerine dayanıyor olması eksik veya yanlış beyanda bulunma olasılığını arttırabilir.

Bireylerin geçtiğimiz son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verileri ve yirmi dört saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerinden elde edilen günlük ortalama BFA maruziyetlerinin üç farklı referans doz (RD) için [RD:50 (USEPA, 1993), [RD:25 (Health Canada, 2008)] ve [RD:4 (EFSA, 2015)] $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün] tehlike puanları (TP) hesaplanmış ve her üç referans doz için de hesaplanan değerler birin (1) altında bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.17). Tayvan'daki Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda (NAHSIT) yer alan farklı yaş gruplarındaki bireylerin (6–9, 10-12, 13-18, 19-30, 31-64 ve ≥ 65 yaş) yirmi dört saatlik besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı anketi verileri kullanılarak BFA maruziyeti hesaplanmış ve bu değerler, her üç referans doz için de tüm gruplarda birin (1) altında bulunmuştur (Chen ve ark., 2016). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, geçtiğimiz son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve yirmi dört saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak bireylerin BFA maruziyeti hesaplanmış ve bu değerler yine her üç referans doz için de birin (1) altında bulunmuştur (Çiftçi, 2019). Tehlike puanının birden (1) büyük olması bireylerin genel sağlığının olumsuz etkilenebileceği anlamına gelmektedir (Chen ve ark., 2016).

4.9. Diyetle Maruz Kalınan Bisfenol A Miktarı ile Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

Bisfenol A'nın üzerinde etkisi olabileceği düşünülen bazı biyokimyasal parametreler ile maruz kalınan BFA miktarı arasındaki olası ilişki incelenmiştir.

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile açlık plazma kan glukozu (APG) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi derecede bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r=0,632$; $p<0,001$ ve $r=0,640$; $p<0,001$). Korelasyon analizleri her üç grup için de ayrı ayrı tekrarlandığında; tip 2 diyabet grubunda maruz kalınan BFA miktarı ile APG arasında anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon belirlenmiştir (sırası ile $r=0,411$; $p=0,001$ ve $r=0,313$; $p<0,011$). Prediyabet grubunda herhangi bir anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), normoglisemik grupta anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r= -0,279$; $p<0,028$ ve $r= -0,305$; $p=0,016$) (Çizelge 3.18).

Bisfenol A ile APG arasında bir korelasyon tespit edildiği için regresyon analizleri yapılmıştır. Bu regresyon analizlerine göre; besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına $1 \mu\text{g/kg}$ artış APG'de $2,816 \text{ mg/dL}$ 'lik bir artışa neden olurken; besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına $1 \mu\text{g/kg}$ artış ise $2,281 \text{ mg/dL}$ 'lik bir artışa neden olmaktadır (sırası ile %95 GA: $2,416-3,216$ ve $p<0,001$; %95 GA: $1,926-2,636$ ve $p<0,001$) (Çizelge 3.19).

Hindistan'da 60 yetişkin birey (35-55 yaş) ($n:30$ tip 2 diyabet) ile yapılan bir çalışmada da benzer şekilde APG ile BFA arasında anlamlı pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,400$ ve $p=0,002$) (Soundararajan ve ark., 2019). Çin'de 1872 yetişkin birey (40 yaş ve üzeri) ile yapılan bir kohort çalışmasında; üriner BFA düzeyleri dört çeyreğe ayrılmış (sırası ile $<0,61$; $0,61-1,07$; $1,08-1,89$ ve $>1,89 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve BFA düzeyi arttıkça APG düzeyi de anlamlı olarak artmıştır (sırası ile $5,18 \pm 1,07$; $5,24 \pm 1,32$; $5,27 \pm 1,22$ ve $5,32 \pm 1,24$; $p=0,04$) (Wang ve ark., 2020).

Yapılan bazı çalışmaların ve bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde; BFA'nın, APG üzerinde olumsuz etkileri olduğu görülmüştür. Bu durum; özellikle BFA'nın adipoz doku, iskelet kası gibi hücrelerde insülin direncine ve pankreasın beta hücrelerinde hasara yol açmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hemoglobin A1c, son üç aylık plazma kan glukoz düzeyinin bir ölçüsüdür ve diyabeti bulunan bireylerde kan glukozu kontrolünü değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır (International Expert Committee, 2009). Bu çalışmada tip 2 diyabeti bulunan bireylerde (n:65) ölçülen HbA1c değeri ile besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde mükemmel bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,776$ ve $p=0,036$) (Çizelge 3.20). Bisfenol A'daki vücut ağırlığı başına $1 \mu\text{g/kg}$ artış, HbA1c'de $\%0,032$ 'lik bir artışa neden olmaktadır ($\%95 \text{ GA: } 0,002-0,0062$ ve $p=0,039$) (Çizelgede belirtilmemiştir). Pakistan'da 400 yetişkin birey ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da benzer şekilde HbA1c ve üriner BFA düzeyi arasında anlamlı pozitif yönde bir korelasyon belirlenmiş ve BFA'daki vücut ağırlığı başına $1 \mu\text{g/kg}$ artışın, HbA1c'de $\%0,3634$ 'lük bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir ($\%95 \text{ GA: } 0,4341-0,7307$ ve $p<0,0001$) (Haq ve ark., 2020). Bu çalışmanın sonucu değerlendirildiğinde, uzun dönemli kan glukoz düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c düzeyinin BFA maruziyeti ile arttığı görülmüştür. Bu bağlamda, HbA1c düzeyini etkileyen besinler ile oluşabilecek BFA maruziyet düzeyi konusunda, bireyleri bilgilendirici eğitimlerin yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Bisfenol A'nın olumsuz etkileri ilk defa hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Erkek yetişkin fareler (kontrol grubu n:6; $0,5 \text{ mg/kg/gün}$ BFA verilen grup n:6 ve 2 mg/kg/gün BFA verilen grup n:6) üzerinde yapılan bir çalışmada, BFA'nın lipid profili üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (Moghaddam ve ark., 2015). Bu çalışmada ise bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımı ile hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile trigliserit (TG), total kolesterol (TK), LDL-kolesterol (LDL-K) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken ($p>0,05$) HDL-kolesterol (HDL-K) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır.

(sırası ile $r=-0,159$; $p=0,030$ ve $r=-0,199$; $p=0,006$) (Çizelge 3.20). Besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına $1 \mu\text{g/kg}$ artış HDL-K'de $0,140 \text{ mg/dL}$ 'lik bir azalmaya neden olurken besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına $1 \mu\text{g/kg}$ artış ise $0,094 \text{ mg/dL}$ 'lik bir azalmaya neden olmaktadır [sırası ile %95 GA: $(-0,218)-(-0,061)$ ve $p<0,001$; %95 GA: $(-0,161)-(-0,027)$ ve $p<0,001$] (Çizelgede belirtilmemiştir.). Soundararajan ve ark. (2019), 60 yetişkin birey ile yaptığı bir çalışmada da sadece BFA ile TG ve HDL-K arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (sırası ile $r=0,417$ ve $p=0,001$; $r=-0,352$ ve $p=0,006$). Wang ve ark. (2020), 1872 yetişkin birey ile yaptığı çalışmada; en yüksek BFA çeyreğinde ($>1,89 \mu\text{g/g}$ kreatinin); en yüksek LDL-K ve en düşük HDL-K düzeyi bildirmiştir (sırası ile $p=0,009$ ve $p=0,004$). Bisfenol A'nın lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri konusunda çelişkili sonuçlar olmasına rağmen BFA'nın endokrin bozucu olarak bilinmesinden dolayı lipid profili üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bisfenol A'nın endokrin bozukluk, oksidatif stres, inflamasyon indüksiyonu ve epigenetik değişiklikler aracılığı ile hipertansiyon (HT) riskini arttırabileceği düşünülmektedir (Han ve Hong, 2016). Amerikan Kohortu ($n:1380$) ile yapılan bir çalışmada, üriner BFA miktarı arttıkça HT görülme riski de anlamlı olarak artmıştır (sırası ile OR: $1,11$ %95 GA: $0,71-1,74$ ve OR: $1,50$ %95 GA: $0,12-2,00$; $p<0,05$) (Shankar ve Teppala, 2012). Bu çalışmada ise, maruz kalınan BFA ile SKB ve diastolik kan basıncı DKB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.20). Soundararajan ve ark. (2019), 60 yetişkin birey ile yaptığı bir çalışmada da bu çalışma ile benzer sonuç gözlemiştir ($p>0,05$). Bu çalışmada anlamlılık çıkmamasına rağmen, BFA ile kan basıncı arasında olumsuz yönde bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni, BFA'nın metabolik süreçleri etkileyerek vücutta bazı olumsuz değişikliklere yol açabilmesidir.

Bireylerde bazı antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi ve bel-boy oranı) ile maruz kalınan BFA miktarı arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir (Çizelge 3.21).

Antropometrik ölçümler ile BFA maruziyet miktarı arasındaki olası ilişki incelendiğinde (Çizelge 3.21), bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımı ile hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak Ko ve ark. (2014), obezite ile ürüner BFA düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile 1030 Koreli yetişkin birey ile yaptığı bir çalışmada; BKİ ile BFA arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulmuştur ($r=0,1866$ ve $p=0,0128$). Farklılığın nedeni, hem örneklem sayısının fazla olmasından hem de bu çalışmanın diyabeti olanlar ve kan glukoz düzeyine göre prediyabet tanısı alanlar ile normoglisemiklerin dahil edildiği bir grup üzerinde yapılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bireylerin hem besin tüketim sıklığı anketi hem de besin tüketim kaydı verileri yardımıyla hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile boy uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r=-0,169$; $p=0,021$ ve $r=-0,190$; $p=0,009$). Ko ve ark. (2014), 1030 Koreli birey ile yaptığı çalışmada da benzer şekilde boy uzunluğu ve BFA arasında negatif bir ilişki belirlemiştir ($r=-0,0992$ ve $p=0,0341$) (Çizelge 3.21).

Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi ve bel-boy oranı ile sadece besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r=-0,201$ ve $p=0,006$; $r=-0,146$ ve $p=0,045$; $r=-0,169$ ve $p=0,020$; $r=-0,151$ ve $p=0,038$; $r=-0,170$ ve $p=0,020$) (Çizelge 3.21). Hong ve ark. (2017), 296 Güney Koreli yetişkin kadın birey ve Savastano ve ark. (2015), 76 İtalyan erkek birey ile yaptıkları çalışmalarda ise bel çevresi ve BFA arasında pozitif bir ilişki tespit etmiştir (sırası ile $r=0,18$ ve $p<0,01$; $r=0,363$ ve $p=0,001$). Soundararajan ve ark. (2019), Hindistan’da 60 yetişkin birey ile yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında ise bel-kalça oranı ve BFA arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Bu parametreler ile BFA arasında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, özellikle kronik hastalığı olanlarda normal kabul edilen değerlerin üzerine çıkan önemsiz değişikliklerin bile ilerleyen yıllarda kronik hastalıklara komorbitlerin eklenme

olasılığını arttırabileceği, dolayısı ile antropometrik parametrelerin takip edilmesi değişiklikler oluştuğunda önlem alınmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Vücut ağırlığı ile sadece besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,206$ ve $p = 0,005$) (Çizelge 3.21). Ko ve ark. (2014), 1030 Koreli birey ile yaptığı çalışmada ise bireylerin vücut ağırlıkları ve üriner BFA arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Amerika’da 975 yetişkin kadın birey ile yapılan bir çalışmada; üriner BFA düzeyleri dört çeyreğe ayrılmış ve BFA’nın en düşük çeyreğinden en yüksek çeyreğine doğru bir yılda vücut ağırlığında artış meydana gelmiştir (sırası ile OR %95 GA: referans; 0,15; 0,18 ve 0,23; $p = 0,02$) (Song ve ark., 2014). Bisfenol A, endokrin bozucu bir kimyasal olması nedeni ile vücut ağırlığı üzerinde olumsuz etkiler gösterebilir. Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine bir sonuç elde edilmesi, vücut ağırlığı üzerinde etkili diğer faktörlerin varlığından kaynaklanmış olabilir.

4.10. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bireylerin Bazı Biyokimyasal Bulgularına ve Kan Basınçlarına Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin bazı biyokimyasal bulgularına (Ek-5) ve kan basınçlarına göre sınıflandırma yapılmış ve bu sınıflandırılmalarda, gruplar arasında (normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diyabet) BFA maruziyet düzeyleri değerlendirilmiştir (Çizelge 3.22 ve Çizelge 3.23). Maruz kalınan BFA düzeyini; bu biyokimyasal bulgulara ve kan basıncına göre her üç grup arasında değerlendiren halihazırda mevcut çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları, başka çalışmaların sonuçları ile kıyaslanamamıştır.

Bireylerin LDL-K, HDL-K, SKB ve DKB değerlerine göre oluşturulan sınıflamalarda besin tüketim sıklığı anketinden hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik gruptadır ($p < 0,05$). Açlık kan glukozunun

sadece yüksek olan grubunda anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta tespit edilmiştir ($p=0,013$). Trigliserit düzeyine göre sınıflandırıldığında sadece optimal grupta anlamlılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta belirlenmiştir ($p<0,001$). Bireylerin TK düzeylerine göre ise sadece optimal ($p<0,001$) ve yüksek ($p=0,022$) grupta anlamlılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta saptanmıştır (Çizelge 3.22).

Bireylerin TG, LDL-K, HDL-K, SKB ve DKB değerlerine göre oluşturulan sınıflamalarda besin tüketim kaydından hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti, tüm sınıflamalarda sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik belirlenmiştir ($p<0,001$). Açlık plazma kan glukozuna göre sadece yüksek grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bireylerin TK düzeylerine göre ise sadece optimal ($p<0,001$) ve yüksek ($p<0,001$) grupta anlamlılık olup; en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta saptanmıştır (Çizelge 3.23).

Genel olarak incelendiğinde; bazı biyokimyasal bulgulara ve kan basıncına göre değerlendirilen BFA düzeyinin; bu parametrelerin optimal olduğu düzeylerde bile en fazla yine tip 2 diyabet grubunda olduğu görülmektedir. Bu durum BFA'nın vücutta endokrin bozucu olarak metabolik süreçlere katılması ve tip 2 diyabetli bireylerde var olan durumun daha da olumsuz etkilenmesine yol açabilir.

4.11. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Bazı Antropometrik Ölçümlere Göre Oluşturulan Risk Gruplarında Değerlendirilmesi

Bisfenol A gibi endokrin bozucu kimyasalların; nöroendokrin sistem, pankreas, bağırsaklar ve adipositler üzerindeki olumsuz etkileri aracılığı ile vücut ağırlığı homeostazını bozabileceği ve vücut yağında artışlara neden olabileceği

düşünülmektedir. Bu olumsuz sonuçların, kronik hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (Vom Saal ve ark., 2012).

Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan BFA maruziyeti ile bazı antropometrik ölçümlere göre sağlık açısından risk durumu arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir (Çizelge 3.24).

Her iki yöntemin verileri ile de hesaplanan BFA maruziyeti ile BKİ değerine, boyun çevresine ve bel-boy oranına göre sağlık açısından risk durumları arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bel çevresine göre sağlık açısından risk durumu ile sadece son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA arasında anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanırken ($r = -0,004$ ve $p=0,014$), bel-kalça oranına göre sağlık açısından risk durumu ile sadece bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA arasında anlamlı negatif yönde düşük ve önemsiz bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,154$ ve $p=0,035$). Bel-kalça oranına, boyun çevresine ve bel-boy oranına göre sağlık açısından risk durumu ile BFA arasında olası ilişkiyi değerlendiren literatürde halihazırda mevcut çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları, sadece BKİ değerine ve bel çevresine göre sağlık açısından risk durumu ile BFA arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Örneğin Hao ve ark. (2018), 888 yetişkin Çinli birey ile yaptığı bir kohort çalışmasında; üriner BFA düzeyinin en yüksek çeyreğinde ($1,51-2,95$ ng/mL), bel çevresine göre sağlık açısından riskin (kadın >80 cm ve erkek >90 cm) en yüksek olduğunu belirlemiştir (OR:1,81 %95 GA: 1,08-3,05; $p=0,03$).

Lübnan'da 501 yetişkin birey (>18 yaş) ile yapılan kesitsel bir çalışmada; BKİ değerine göre risk sınıflaması ($BKİ \geq 30$ kg/m²) yapılmış ve sağlık açısından en yüksek risk, üriner BFA düzeyinin en yüksek çeyreğinde ($\geq 2,432$ µg/g kreatinin) tespit edilmiştir (OR:1,70 %95 GA: 1,09-2,66; $p=0,02$) (Mouneimne ve ark., 2017). Yapılan bir başka çalışmada ise, 1521 yetişkin Amerikan bireyin (>18 yaş) hem BKİ değerine ($BKİ \geq 30$ kg/m²) hem de bel çevresine (kadın ≥ 88 cm ve erkek ≥ 102 cm) göre risk

sınıflaması yapılmış ve her iki antropometrik ölçüme göre sağlık açısından en yüksek risk, üriner BFA düzeyinin en yüksek çeyreğinde ($>2,6$ ng/mL) saptanmıştır (sırası ile OR:1,75 %95 GA: 1,08-2,84; $p=0,04$ ve OR:1,51 %95 GA: 1,01-2,25; $p=0,02$) (Liu ve ark., 2017). Değerlendirilen bu çalışmaların sonuçlarından, BFA maruziyet düzeyinin vücut kompozisyonunda olumsuz değişikliklere yol açtığı ve bu etkisi ile sağlık problemleri açısından risk oluşturabildiği görülmektedir.

Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine; genel olarak antropometrik ölçümlere göre sağlık açısından risk durumu ile maruz kalınan BFA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasının nedeni olarak, vücut kompozisyonu üzerinde BFA dışında birçok faktörün etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya katılan bireylerin ayrıca bazı antropometrik ölçümlerine (BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi ve bel-boy oranı) göre risk grupları oluşturulmuş ve bu risk gruplarında, gruplar arasında (tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik) BFA maruziyet düzeyi değerlendirilmiştir (Çizelge 3.25 ve Çizelge 3.26). Maruz kalınan BFA düzeyini; bu antropometrik ölçümlere göre oluşturulan risk gruplarında, her üç grup arasında değerlendiren halihazırda mevcut çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları, başka çalışmaların sonuçları ile kıyaslanamamıştır.

Bireylerin BKİ değerine, bel çevresine ve bel-boy oranına göre oluşturulan risk gruplarında, besin tüketim sıklığı anketi anketinden hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti, tüm risk gruplarında sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta belirlenmiştir ($p<0,05$). Bel-kalça oranına göre sadece risk bulunan grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet, sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta tespit edilmiştir ($p=0,049$). Boyun çevresine göre ise sadece risk bulunmayan grupta anlamlı farklılık olup; en fazla maruziyet, yine sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta belirlenmiştir ($p=0,007$) (Çizelge 3.25). Bireylerin değerlendirilen tüm antropometrik ölçümlere göre oluşturulan risk gruplarında; besin tüketim kaydından hesaplanan BFA maruziyeti, her üç grup arasında anlamlı olarak

farklı bulunmuş ve BFA maruziyeti tüm risk gruplarında sırası ile en fazla tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.26).

Bu çalışmanın sonuçlarından; bazı antropometrik ölçümlere göre oluşturulan risk gruplarında, BFA maruziyetinin en fazla sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik gruplarında olduğu ve sadece boyun çevresinde istatistiksel açıdan anlamlılık olmadığı görülmektedir.

4.12. Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarı ile Bisfenol A Maruziyeti Üzerinde Etkisi Olabilecek Çeşitli Parametreler Arasındaki Olası İlişkinin Değerlendirilmesi

Bireylerin diyetle maruz kaldıkları toplam BFA miktarı ile BFA maruziyeti üzerinde etkisi olabilecek çeşitli parametreler (yaş, ortalama diyabet süresi, enerji alımı, hayvansal kaynaklı protein ve antioksidan mikro besin öğelerinin alımı gibi) arasındaki olası ilişki Çizelge 3.27’de değerlendirilmiştir.

Bisfenol A, çeşitli mekanizmalarla oksidatif stresi arttırabilmekte ve bu yolla hücrelerin hasar görmesine, hücre apoptozuna neden olabilmektedir (Amjad ve ark., 2020). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda; A, C ve E vitaminleri gibi antioksidanların, BFA’nın neden olduğu hücre hasarını onarabildiği gösterilmiştir (Haroun ve ark., 2019; Koda ve ark., 2007; Srivastava ve Gubta, 2018). Bu çalışmada, katılımcıların antioksidan mikro besin öğelerinden sadece A vitamini alım miktarı ile besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında ($r = -0,145$ ve $p = 0,048$) ve E vitamini alım miktarı ile her iki yöntem ile de elde edilen BFA maruziyet miktarı arasında anlamlı negatif yönde düşük bir korelasyon saptanmıştır (BTS: $r = -0,223$ ve $p = 0,002$; $r = -0,171$ ve $p = 0,019$) (Çizelge 3.27). Bisfenol A’nın oksidatif stres üzerindeki etkileri düşünüldüğünde; özellikle antioksidan özellik gösteren mikro besin öğelerinin yeterli düzeyde alınması, BFA’nın hücreler üzerindeki olumsuz etkilerinin düzeltilmesinde etkili olabilmektedir.

Bisfenol A, yüksek oranda lipofilik ve biyobirikimlilik özelliğine sahip bir kimyasaldır. Bu nedenle yağ içeriği yüksek olan (özellikle hayvansal kaynaklı) besinlerde daha fazla birikebilmektedir (Siddique ve ark., 2021). Çalışmada bu durumu değerlendirmek amacıyla bireylerin hayvansal kaynaklı protein ve doymuş yağ alım miktarları ile BFA maruziyetleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, bireylerin hayvansal kaynaklı protein alımı ile besin tüketim kaydından hesaplanan BFA maruziyeti arasında anlamlı düşük ve önemsiz pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r=0,243$ ve $p=0,001$) (Çizelge 3.27).

Bu çalışmada BFA maruziyeti üzerinde etkili olabilecek yaş, ortalama diyabet ve prediyabet süresi gibi faktörler ile BFA maruziyeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.27). LaKind ve Naiman (2011), 2005-2006 NHANES verilerini kullandıkları bir çalışmada; BFA maruziyetinin en fazla 6-11 yaş grubunda olduğunu ve yaşla birlikte maruziyetin azaldığını saptamıştır. Bu çalışmada yaş ile BFA maruziyeti arasında anlamlı bir ilişki görülmemesi; çalışmanın sadece yetişkin grup ile yapılması ve bu grubun beslenme alışkanlıklarının (fast-food ve dışarıda yeme sıklığının daha az olması vb.) diğer gruplardan farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

4.13. Tip 2 Diabetes Mellitus Olma Durumu ile Diyetle Maruz Kalınan Toplam Bisfenol A Miktarının Değerlendirilmesi

Bisfenol A'nın çeşitli hücrel ve moleküler mekanizmalar yolu ile; karaciğer, iskelet kası, adipoz doku gibi hücrelerde insülin direncine ve pankreasın beta-hücrelerinde apoptoza veya disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir. Bu etkileri nedeni ile tip 2 diyabetin gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (Akash ve ark., 2020). Genel olarak değerlendirdiğimiz çalışmalarda idrar ve serum örneklerinde BFA maruziyeti incelenirken, bu çalışmada farklı olarak sadece diyet ile maruz kalan BFA miktarı incelenmiştir. Örneğin Tip 2 diyabet ve BFA arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için Amerika'da 3967 yetişkin birey (n:467 tip 2 diyabet) ile yapılan bir kohort çalışmasında; en yüksek üriner BFA çeyreği ($>4,20$ ng/mL), en düşük

çeyrek ($<1,10$ ng/mL) ile kıyaslandığında tip 2 diyabet görülme riski anlamlı olarak artmıştır (OR: 1,68 %95 GA: 1,22–2,30; $p=0,002$) (Shankar ve Teppala, 2011). Benzer şekilde Meksika’da 404 yetişkin kadın birey (n:70 tip 2 diyabet) ile yapılan bir çalışmada da, en yüksek üriner serbest BFA çeyreği (4,06–224,53 $\mu\text{g/g}$ kreatinin), en düşük çeyrek (0,67–4,05 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile kıyaslandığında tip 2 diyabet görülme riski anlamlı olarak artmıştır (OR: 1,85 %95 GA: 1,04–3,28; $p<0,05$) (Murphy ve ark., 2019).

Soundararajan ve ark. (2019), 60 yetişkin birey (35-55 yaş) (n:30 tip 2 diyabet) ile Hindistan’da yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında; serum BFA düzeyindeki 1 ng/mL’lik bir artış sonucunda tip 2 diyabet görülme riskinde 1,032 kat artış olduğunu tespit etmiştir (%95 GA: 1,002–1,063; $p=0,036$). Tip 2 diyabet gelişimi üzerinde etkisi olabilen yaş, cinsiyet ve BKİ’nin etkileri de göz önüne alındığında ise riskte 1,052 kat artış olduğu belirlenmiştir (%95 GA: 1,011–1,096; $p=0,014$). Yapılan bir başka vaka kontrol çalışmasında; 130 Çinli yetişkin birey (n:65 tip 2 diyabet) çalışmaya dahil edilmiş ve bu çalışmada da en yüksek serum BFA çeyreği (>2.7 $\mu\text{g/L}$), en düşük çeyrek ($\leq 1,7$ $\mu\text{g/L}$) ile kıyaslandığında tip 2 diyabet görülme riski anlamlı olarak artmıştır (OR: 3,025 %95 GA: 1,031–8,881; $p=0,044$) (Ma ve ark., 2021).

Çalışmada özellikle diyet ile maruz kalınan miktarın bakılmasının nedeni, BFA’ya maruziyetin en fazla oral yol ile gerçekleşmesidir. Diyet ile maruziyeti değerlendirirken hem son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi hem de bir günlük besin tüketim kaydı verileri temel alınarak hesaplama yapılmıştır. Tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre, besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA maruziyetinin 0,048 $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı; besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA maruziyetinin 0,037 $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı daha fazla olduğu belirlenmiştir (Model 1, sırası ile %95 GA: 0,028-0,067 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,031-0,043 ve $p<0,001$). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen cinsiyet, BKİ, bel çevresi gibi bağımsız değişkenlerin etkileri de göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyeti sırası ile 0,052 ve 0,040 $\mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı daha fazladır (Model 2, sırası ile %95 GA: 0,031-0,072 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,035-0,046 ve $p<0,001$). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen eğitim durumu, sigara kullanımı

gibi bağımsız değişkenlerin etkileri göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyeti sırası ile 0,053 ve 0,036 µg/kg vücut ağırlığı daha fazladır (Model 3, sırası ile %95 GA: 0,032-0,075 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,029-0,042 ve $p<0,001$). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen enerji alımı, hayvansal protein alımı gibi beslenme faktörleri göz önüne alındığında; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyeti sırası ile 0,048 ve 0,036 µg/kg vücut ağırlığı daha fazladır (Model 4, sırası ile %95 GA: 0,028-0,068 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,031-0,042 ve $p<0,001$). Bisfenol A maruziyetini etkileyebilen saklama kabı türü, su ısıtma aracı gibi bağımsız değişkenlerin etkileri göz önüne alındığında ise; tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara göre BFA maruziyetinin sırası ile 0,034 ve 0,035 µg/kg vücut ağırlığı daha fazla olduğu belirlenmiştir (Model 5, sırası ile %95 GA: 0,014-0,054 ve $p<0,001$; %95 GA: 0,028-0,041 ve $p<0,001$) (Çizelge 3.28).

İncelediğimiz çalışmalarda maruz kalınan BFA ile tip 2 diyabet gelişimi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada da tip 2 diyabeti olan bireylerde olmayanlara kıyasla diyetle BFA maruziyetinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle bireyler, BFA maruziyetinin tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların seyrini olumsuz etkileyebileceği ve bu durumun olma olasılığını arttıran diğer etmenler (bireyin genel özellikleri ve antropometrik parametreleri gibi) konusunda bilgilendirilmeli, alınabilecek önlemler konusunda bilinçlendirilmelidirler.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma; normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diabetes mellitusu (tip 2 diyabet) olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları bisfenol A miktarının çeşitli parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi'nde 20-64 yaş arasında; hekim tarafından tip 2 diyabet tanısı alan 65, prediyabet tanısı alan 61 ve normal glukoz toleransına sahip 62 yetişkin birey olmak üzere toplam 188 gönüllü yetişkin birey ile yapılmıştır.

- Çalışmaya dahil edilen bireylerin %62,2'si kadın, %37,8'i erkektir. Katılımcıların ortalama yaşları $44,78 \pm 11,13$ yıldır ($p > 0,05$). Tip 2 diyabet bulunan bireylerde ortalama diyabet süresinin $6,11 \pm 7,16$ yıl, prediyabet bulunan bireylerde ise ortalama $1,20 \pm 0,91$ 'dir. Diyabeti bulunan bireylerin %60,0'ı oral antidiyabetik tedavi (OAD), %21,5'i insülin tedavisi ve %18,5'i hem OAD tedavi hem de insülin tedavisi almaktadır.
- Bireylerin %59,0'unda tip 2 diyabet dışında başka bir sağlık sorunu vardır. En fazla görülen sağlık sorunu obezite (%48,6) olup bunu kardiyovasküler hastalıklar (%34,2) ve hipertansiyon (%33,3) izlemiştir. Bireylerin %38,3'ü (diyabet dahil) hastalıklarına özgü diyet uygulamaktadır ($p < 0,001$).
- Bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden yararlanılarak hesaplanan günlük BFA maruziyeti sırası ile en fazla et grubu (%45,7), süt ve süt ürünleri grubu (%18,1) ve alkolsüz içeceklerden (%17,4); bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden yararlanılarak hesaplanan günlük BFA maruziyeti ise sırası ile en fazla et grubu (%38,5), sebze-meyve grubu (%18,3) ve süt ve süt ürünleri grubundan (%16,8) kaynaklanmıştır.
- Çalışmaya katılan bireylerin son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyet miktarı $0,0527 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyet miktarı ise $0,0457 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/gün olarak tespit

edilmiştir ve en fazla maruziyet sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik gruptadır ($p<0,001$).

- Besin tüketim sıklığı anketive besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan BFA miktarları arasında, tüm besin gruplarında ve toplamda anlamlı olarak farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).
- Bireylerin geçtiğimiz son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi verileri ve yirmi dört saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerinden elde edilen günlük ortalama BFA maruziyetlerinin üç farklı referans doz için birin (1) altında bulunmuştur.
- Bireylerin hayvansal kaynaklı protein alımı ile besin tüketim kaydından hesaplanan BFA maruziyeti arasında anlamlı düşük ve önemsiz pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r=0,243$ ve $p=0,001$).
- Diyet ile maruz kalınan BFA düzeyi tüm modellerde, diyabeti olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,001$).

Bisfenol A ile yapılan birçok in vivo, in vitro ve epidemiyolojik çalışmalarda BFA'nın ciddi sağlık problemlerine yol açabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, BFA gibi endokrin bozucu kimyasalların da tip 2 diyabet üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, BFA maruziyetinin tip 2 diyabeti olan bireylerde daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Bisfenol A çoğunlukla polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır ve besin kaplarında, konserve kutuların iç yüzeylerinde, ev tozunda ve dental malzemelerde bulunabilmektedir. Vücuda en fazla gastrointestinal yol ile alınmaktadır. Bu nedenle BFA maruziyeti bakımından diyet oldukça önemli olmaktadır. Bu çalışmada bireylerin çoğunluğu besinleri satın alırken, saklarken, hazırlarken ve pişirirken plastik materyal tercih etmiştir ve en fazla plastik materyal tercih edenler tip 2 diyabeti bulunan bireyler olmuştur. Bisfenol A'nın tip 2 diyabetin gelişiminde ve seyrindeki etkileri göz önüne alındığında, bireylerin tip 2 diyabetin yanlış beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı gibi risk faktörlerinin yanı sıra BFA konusunda da bilinçlendirilmeleri büyük

önem arz etmektedir. Bireylerin BFA maruziyetini en aza indirebilmek için alabilecekleri önlemler şunlardır:

1. Hazır ve paketli besinler yerine taze besinler tercih edilmelidir.
2. Plastik ambalajlı besinler hiç tercih edilmemeli ancak tercih edildiğinde gün ışığından korunarak saklanmalı ve kısa sürede tüketilmelidir.
3. Görünür şekilde hasar görmüş, lekelenmiş veya hoş olmayan bir kokusu olan plastiklerin ve kapların kullanımından kaçınılmalıdır.
4. Polikarbonat veya PET içeren ambalajlar tekrarlı bir şekilde kullanılmamalıdır.
5. Ortasında yedi (7) rakamı olan üçgen geri dönüşüm ifadesi bulunan besin kaplar ve biberonlar kullanılmamalıdır.
6. Besinler ısıtılırken BFA içermeyen uygun kaplar (cam ve besin sınıfı plastikler) kullanılmalıdır.
7. Besinleri saklarken paslanmaz çelik, cam, porselen veya besin sınıfı plastik kaplar kullanılmalıdır.
8. Polikarbonat plastik kapların bulaşık makinesinde yıkanmasından kaçınılmalıdır.
9. Çocuklara oyuncak alırken BFA içermeyenler tercih edilmelidir (özellikle iki yaşın altındaki çocuklar).
10. Kapalı ortamlar, mobilya ve evde bulunan malzemelerden havaya BFA geçebildiği için bu tür ortamlar düzenli olarak havalandırılmalıdır.

Alınacak bu önlemler ile, BFA maruziyetini tamamen ortadan kaldırmak mümkün olmamaktadır. Çünkü sebze ve meyvelerde tarladan, hayvansal kaynaklı besinlerde ise hayvanın beslenmesinden paketlenme aşamalarına kadar birçok aşamada BFA maruziyeti gerçekleşebilmektedir. Ayrıca bazı meslek grubunda çalışanlar (kasiyerler gibi) BFA maruziyeti açısından özellikle risk altındadır ve çok düşük miktarlarda olsa bile dermal ve solunum yolu ile de BFA maruziyeti gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle bu konuda bireysel önlemlerin dışında devletler, kurum ve kuruluşlar bazında da önlemlerin alınması ve politikaların üretilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada ayrıca katılımcıların beslenmeleri ve fiziksel aktive yapma durumları değerlendirilmiş ve her üç grup arasında genel olarak kayda değer bir farklılık saptanmamıştır. Beslenme ve fiziksel aktivite tip 2 diyabetin gelişiminde ve seyrinde önemli etkilere sahiptir. Fiziksel aktivitenin, insülin direnci ve vücut ağırlığı denetimi başta olmak üzere sağlık üzerinde birçok olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle IDF gibi önemli kuruluşların önerileri doğrultusunda bireyler fiziksel aktiviteye yönlendirilmelidir. Tip 2 diyabeti bulunan bireylerde genel olarak tıbbi beslenme tedavisi; yeterli makro ve mikro besin öğelerini içermeli, postprandiyal kan glukozu sapmalarını ve fazla ağırlık kazanımını önlemelidir. Ayrıca üç ana ve üç ara öğün şeklinde düzenlenmeli ve düşük glisemik indeksli CHO kaynaklarını içermelidir. Amerika Tıp Enstitüsü'nün önerisi doğrultusunda, günlük CHO alım miktarı 130 g'ın altına düşmemelidir. Bireylere beslenme eğitimi verilirken aynı zamanda BFA maruziyetinin önlenmesi konusunda da bilgilendirme yapılmalıdır.

Bu çalışmada; diğer çalışmalardan farklı olarak sadece diyet ile maruz kalınan BFA düzeyi değerlendirilmiştir. Hata payını en aza indirmek için, hem besin tüketim sıklığı anketi hem de bir günlük besin tüketim kaydı verileri yardımı ile hesaplama yapılmıştır. Ek olarak, ileride yapılacak çalışmalarda diyet ile maruz kalınan BFA ile biyolojik örneklerdeki (idrar, serum gibi) BFA miktarları kıyaslanarak, bireylerde BFA maruziyet miktarı değerlendirilebilir. Bu çalışmanın küçük bir örneklem üzerinde yapılması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Bu nedenle, tip 2 diyabet ile maruz kalınan BFA arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren geniş ölçekli çalışmalar yapılmalıdır.

Literatürde, tip 2 diyabeti ve prediyabeti bulunan bireylerde doğrudan diyet ile maruz kalınan BFA düzeyini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle ileride konuyla ilgili yapılacak çalışmalara örnek olma niteliğindedir.

Ülkemizde maruz kalınan BFA ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendiren nadir çalışma mevcuttur. Bu nedenle özellikle ülkemizde bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kesitsel ve tanımlayıcı olarak planlanan bu araştırma; normoglisemik, prediyabet ve tip 2 diabetes mellitusu (tip 2 diyabet) olan bireylerin beslenme alışkanlıkları, besin hazırlama/pişirme/saklamada kullanılan materyaller ve ambalajlı olarak satın aldıkları bazı besinler yolu ile maruz kaldıkları bisfenol A (BFA) miktarının çeşitli parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır. Araştırmaya; T.C. İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniği'nde takip edilen 20-64 yaş aralığındaki tip 2 diyabet tanısı alan, prediyabeti olan ve normal glukoz toleransına sahip toplam 188 birey dahil edilmiştir. Bireylerin genel özellikleri, biyokimyasal bulguları, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim miktarları ve sıklıkları yüz yüze uygulanan anket formu aracılığı ile elde edilmiş ve bireylerin antropometrik ölçümleri alınmıştır. Bireylerin diyet ile maruz kaldıkları BFA düzeyi; son üç aya ait besin tüketim sıklığı anketi ve bir günlük besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanmıştır. Bireylerin besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyet miktarı 0,0527 µg/kg vücut ağırlığı/gün ve besin tüketim kaydı verilerinden hesaplanan ortalama BFA maruziyet miktarı ise 0,0457 µg/kg vücut ağırlığı/gün'dür. Bireylerin besin tüketim sıklığı anketi verilerine göre en fazla BFA maruziyeti sırası ile et grubu (%45,7), süt ve süt ürünleri grubu (%18,1) ve alkolsüz içecekler grubundan (%17,4); besin tüketim kaydı verilerine göre ise en fazla BFA maruziyeti sırası ile et grubu (%38,5), sebze-meyve grubu (%18,3) ve süt ve süt ürünleri grubundan (%16,8) kaynaklanmıştır. Her iki yöntem ile de hesaplanan toplam BFA maruziyet miktarı en fazla sırası ile tip 2 diyabet, prediyabet ve normoglisemik grupta gözlenmiştir ($p<0,05$). Bireylerin her iki yöntem ile hesaplanan BFA maruziyet miktarı ile APG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi derecede bir korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r=0,632$; $p<0,001$ ve $r=0,640$; $p<0,001$). Besin tüketim sıklığı anketi verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına 1 µg/kg artış APG'de 2,816 mg/dL'lik bir artışa neden olurken; besin tüketim kaydı verileri ile hesaplanan BFA'daki vücut ağırlığı başına 1 µg/kg artış ise 2,281 mg/dL'lik bir artışa neden olmuştur (sırası ile %95 GA: 2,416-3,216 ve $p<0,001$; %95 GA: 1,926-2,636 ve $p<0,001$). Tip 2 diyabeti bulunan bireylerde ölçülen HbA1c değeri ile sadece besin tüketim sıklığı anketi verilerinden hesaplanan BFA maruziyet miktarı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde mükemmel bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,776$ ve $p=0,036$) ve BFA'daki vücut ağırlığı başına 1 µg/kg artış, HbA1c'de %0,032'lik bir artışa neden olmaktadır (%95 GA: 0,002-0,0062 ve $p=0,039$). Genel olarak incelendiğinde ise diyet ile maruz kalınan BFA düzeyi ile vücut kompozisyonundaki değişikliklerin belirlenmesinde kullanılan antropometrik ölçümler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabeti olan bireylerin olmayanlara kıyasla, diyet ile maruz kaldıkları BFA düzeyi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (Besin Tüketim Sıklığı: Model 1, OR: 0,048 %95 GA: 0,028-0,067; Model 2, OR: 0,052 %95 GA: 0,031-0,072; Model 3, OR: 0,053 %95 GA: 0,032-0,075; Model 4, OR: 0,048 %95 GA: 0,028-0,067; Model 5, OR: 0,048 %95 GA: 0,028-0,067; $p<0,001$; Besin Tüketim Kaydı: Model 1, OR: 0,037 %95 GA: 0,031-0,043; Model 2, OR: 0,040 %95 GA: 0,035-0,046; Model 3, OR: 0,036 %95 GA: 0,029-0,042; Model 4, OR: 0,036 %95 GA: 0,031-0,042; Model 5, OR: 0,035 %95 GA: 0,028-0,041; $p<0,001$). Kesin sonuçlar elde edebilmek için geniş ölçekli daha fazla çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Açlık plazma kan glukozu, Bisfenol A, Prediyabet, Tip 2 diabetes mellitus.

SUMMARY

Evaluation of Dietary Bisphenol A Levels in Individuals Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes

This research is planned as cross-sectional and descriptive. The aim of this study was to evaluate the relationship between various parameters and the amount of bisphenol A (BFA) that individuals with normoglycemic, prediabetes and type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) are exposed to through their dietary habits, materials used in food preparation/cooking/storage, and some packaged foods. To research; A total of 188 individuals, aged 20-64, diagnosed with type 2 diabetes, prediabetes, and normal glucose tolerance, followed in T.R. İzmir Ödemiş State Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic were included. The general characteristics, biochemical findings, nutritional habits, food consumption amounts and frequencies of the individuals were obtained through a face-to-face questionnaire and anthropometric measurements of the individuals were taken. BFA level that individuals are exposed to with diet; It was calculated from the food consumption frequency questionnaire of the last three months and the retrospective twenty-four hour food consumption record data. The average BFA exposure calculated from the data of the food consumption frequency questionnaire of individuals is 0.0527 µg/kg body weight/day, and the average BFA exposure calculated from the food consumption record data is 0.0457 µg/kg body weight/day. According to the data of the individuals' food consumption frequency questionnaire, the highest BPA exposure was in the meat group (45.7%), milk and dairy products group (18.1%), and soft drinks group (17.4%); According to the food consumption record data, the highest BPA exposure was caused by the meat group (38.5%), the vegetable-fruit group (18.3%), and the milk and dairy products group (16.8%). Total BFA exposure calculated by both methods was observed most in type 2 diabetes, prediabetes and normoglycemic groups, respectively ($p < 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between the amount of BFA exposure calculated by both methods and FPG (respectively $r = 0.632$; $p < 0.001$ and $r = 0.640$; $p < 0.001$). While an increase of 1 µg/kg per body weight in BFA calculated with the data of the food consumption frequency questionnaire causes an increase of 2.816 mg/dL in FPG; An increase of 1 µg/kg body weight in BFA calculated from food consumption record data resulted in an increase of 2,281 mg/dL (95% CI: 2,416-3,216 and $p < 0.001$; 95% CI: 1,926-2,636 and $p < 0.001$, respectively). A statistically positive and excellent correlation was found between the HbA1c value measured in individuals with type 2 diabetes and the amount of BFA exposure calculated only from food consumption frequency data ($r = 0.776$ and $p = 0.036$), and a 1 µg/kg increase in BFA per body weight, HbA1c It causes an increase of 0.032% in (95% CI: 0.002-0.0062 and $p = 0.039$). When examined in general, no significant relationship was found between the BFA level exposed through diet and the anthropometric measurements used to determine the changes in body composition ($p > 0.05$). Individuals with type 2 diabetes were found to have significantly higher levels of dietary BFA than those without (Frequency of Food Consumption: Model 1, OR: 0.048 95% CI: 0.028-0.067; Model 2, OR: 0.052 95% CI: 0.031-0.072; Model 3, OR: 0.053 95% CI: 0.032-0.075; Model 4, OR: 0.048 95% CI: 0.028-0.067; Model 5, OR: 0.048 95% CI: 0.028-0.067; $p < 0.001$; Food Consumption Record: Model 1, OR: 0.037 95% CI: 0.031-0.043; Model 2, OR: 0.040 95% CI: 0.035-0.046; Model 3, OR: 0.036 95% CI: 0.029-0.042; Model 4, OR: 0.036 95% CI: 0.031-0.042; Model 5, OR: 0.035 95% CI: 0.028-0.041; $p < 0.001$). Further large-scale studies are needed to obtain definitive results.

Keywords: Fasting plasma blood glucose, Bisphenol A, Prediabetes, Type 2 diabetes mellitus.

KAYNAKLAR

- ABEDELHAFEEZ AS, ABD EL-AZİZ EA, AZİZ MAA, AHMED AM (2017). Lung injury induced by Bisphenol A: A food contaminant, is ameliorated by selenium supplementation. *Pathophysiology*, **24**(2): 81-89.
- ADACHI T, YASUDA K, MORI C, YOSHINAGA M, AOKI N, TSUJIMOTO G, TSUDA K (2005). Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology*, **43**(5): 713-719.
- AEKPLAKORN W, CHAILURKIT LO, ONGPHIPHADHANAKUL B (2015). Relationship of serum bisphenol A with diabetes in the Thai population, National Health Examination Survey IV, 2009. *Journal of Diabetes*, **7**(2): 240-249.
- AHMADKHANIHA R, MANSOURI M, YUNESIAN M, OMIDFAR K, JEDDI M Z, LARIJANI B, RASTKARI N (2014). Association of urinary bisphenol a concentration with type-2 diabetes mellitus. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, **12**(1): 1-6.
- AHMED AA, ESSA MEA, MOLLICA A, STEFANUCCI A, ZENGİN G, AHMED, H (2021). Gum Arabic modifies anti-inflammatory cytokine in mice fed with high fat diet induced obesity. *Bioactive carbohydrates and dietary fibre*, **25**.
- AHMED AM (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, **23**(4): 373-378.
- AK, NO, CLIVER DO, KASPAR CW (1994). Decontamination of plastic and wooden cutting boards for kitchen use. *Journal of Food Protection*, **57**(1): 23-30.
- AKASH MSH, SABİR S, REHMAN K (2020). Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environmental toxicology and pharmacology*, **77**.
- AL SLAMAH T, NICHOLL BI, ALSLAIL FY, HARRIS L, KINNEAR D, MELVILLE CA (2020). Correlates of type 2 diabetes and glycaemic control in adults in Saudi Arabia a secondary data analysis of the Saudi health interview survey. *BMC public health*, **20**(1): 1-13.
- ALMEIDA S, RAPOSO A, ALMEIDA- GONZÁLEZ M, CARRASCOSA C (2018). Bisphenol A: Food exposure and impact on human health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **17**(6): 1503-1517.
- ALONSO-MAGDALENA P, MORIMOTO S, RIPOLL C, FUENTES E, NADAL A (2006). The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environmental health perspectives*, **114**(1): 106-112.
- ALONSO-MAGDALENA P, ROPERO AB, SORIANO S, GARCÍA-ARÉVALO M, RIPOLL C, FUENTES E, NADAL Á (2012). Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, **355**(2): 201-207.
- ALONSO-MAGDALENA P, VIEIRA E, SORIANO S, MENES L, BURKS D, QUESADA I, NADAL A (2010). Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental health perspectives*, **118**(9): 1243-1250.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2009). Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes care*, **32**: 13.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2015). Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, **33**(2): 97.

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2018). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*, **41**: 13-27.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2019). 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*, **42**: 46-60.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2021). 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, **44**: 34-39.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2021). Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, **39**(1): 14-43.
- AMJAD S, RAHMAN MS, PANG MG (2020). Role of Antioxidants in Alleviating Bisphenol A Toxicity. *Biomolecules*, **10**(8), 1105.
- ANDRA SS, KALYVAS H, ANDRIANOU, X. D., CHARISIADIS, P., CHRISTOPHI, C. A., & MAKRIS, K. C. (2015). Preliminary evidence of the association between monochlorinated bisphenol A exposure and type II diabetes mellitus: A pilot study. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, **50**(3): 243-259.
- ANGLE BM, DO RP, PONZI D, STAHLHUT RW, DRURY BE, NAGEL SC, TAYLOR JA (2013). Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive toxicology*, **42**: 256-268.
- ANGUIANO M, NOWAK RJ, LANSBURY PT (2002). Protofibrillar islet amyloid polypeptide permeabilizes synthetic vesicles by a pore-like mechanism that may be relevant to type II diabetes. *Biochemistry*, **41**(38): 11338-11343.
- ANTONIO JP, DA ROSA VC, SARMENTO RA, DE ALMEIDA JC (2017). Diet quality and therapeutic targets in patients with type 2 diabetes: evaluation of concordance between dietary indexes. *Nutrition journal*, **16**(1): 1-8.
- ARIEMMA F, D'ESPOSITO V, LIGUORO D, ORIENTE F, CABARO S, LIOTTI A, VALENTINO R (2016). Low-dose bisphenol-A impairs adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes. *PloS one*, **11**(3).
- ASHWELL M, HSIEH SD (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International journal of food sciences and nutrition*, **56**(5): 303-307.
- ATLAS E, POPE L, WADE MG, KAWATA A, BOUDREAU A, BOUCHER JG (2014). Bisphenol A increases aP2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*, **3**(3): 170-179.
- AUGUSTIN LS, KENDALL CW, JENKINS DJ, WILLETT WC, ASTRUP A, BARCLAY AW, POLI A (2015). Glycemic index, glycemic load and glycemic response: an International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrition, Metabolism and cardiovascular diseases*, **25**(9): 795-815.
- AUNE D, NORAT T, LEITZMANN M, TONSTAD S, VATTEN LJ (2015). Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European journal of epidemiology*, **30**(7): 529-542.
- AYDIN TEZCAN K (2012). Bisfenol A'nın Diyabet ve Obezite ile İlişisinin Değerlendirilmesi.

- BALABAN S (2017). Tip 2 Diyabetli Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları, Hastalığa Yönelik Beslenme Bilgi Düzeyleri ve Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.
- BATISTA TM, ALONSO-MAGDALENA P, VIEIRA E, AMARAL MEC, CEDERROTH CR, NEF S, NADAL A (2012). Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PloS one*, **7**(3).
- BELLOU V, BELBASIS L, TZOULAKI I, EVANGELOU E (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*, **13**(3).
- BENITO-VICENTE A, JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCIA U, LARREA-SEBAL A, URIBE KB, MARTIN C (2021). Molecular mechanisms of lipotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **359**: 357-402.
- BEN- NOUN L, SOHAR E, LAOR A (2001). Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity research*, **9**(8): 470-477.
- BINDHUMOL V, CHUTRA KC, MATHUR PP (2003). Bisphenol A Induces Reactive Oxygen Species Generation in the Liver of Male Rats. *Toxicology*, **188**: 117–124.
- BLANKENSHIP AL, COADY K (2005). Bisphenol A.
- BLUHER M (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**(5): 288-298.
- BOSCH- PANADERO E, MAS S, CIVANTOS E, ABAIGAR P, CAMARERO V, RUIZ- PRIEGO A, GONZÁLEZ- PARRA E (2018). Bisphenol A is an exogenous toxin that promotes mitochondrial injury and death in tubular cells. *Environmental toxicology*, **33**(3): 325-332.
- BOUCHER JG, BOUDREAU A, ATLAS E (2014). Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutrition & diabetes*, **4**(1).
- BOUCHER JG, GAGNÉ R, ROWAN-CARROLL A, BOUDREAU A, YAUK CL, ATLAS E (2016). Bisphenol A and bisphenol S induce distinct transcriptional profiles in differentiating human primary preadipocytes. *PloS one*, **11**(9).
- BRAY GA, HEISEL WE, AFSHIN A, JENSEN MD, DIETZ WH, LONG M, INGE TH (2018). The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocrine reviews*, **39**(2): 79-132.
- BRENDER JR, SALAMEKH S, RAMAMOORTHY A (2012). Membrane disruption and early events in the aggregation of the diabetes related peptide IAPP from a molecular perspective. *Accounts of chemical research*, **45**(3): 454-462.
- BROWNLEE M (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, **414**(6865): 813-820.
- CAO XL, PEREZ-LOCAS C, DUFRESNE G, CLEMENT G, POPOVIC S, BERARDIN F, FEELEY M (2011). Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Additives and Contaminants*, **28**(6): 791-798.
- CAO XL, POPOVIC S (2018). Solid phase extraction of large volume of water and beverage samples to improve detection limits for GC-MS analysis of bisphenol A and four other bisphenols. *Food Additives & Contaminants: Part A*, **35**(1): 49-55.

- CAO XL, POPOVIC S, ARBUCKLE TE, FRASER WD (2015). Determination of free and total bisphenol A in human milk samples from Canadian women using a sensitive and selective GC-MS method. *Food Additives & Contaminants: Part A*, **32**(1): 120-125.
- CAREGHINI A, MASTORGIO AF, SAPONARO S, SEZENNA E (2015). Bisphenol A, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soils, groundwater, surface water, sediments, and food: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, **22**(8): 5711-5741.
- CASEY MF, NEIDELL M (2013). Disconcordance in statistical models of bisphenol A and chronic disease outcomes in NHANES 2003-08. *PloS one*, **8**(11).
- CHANG H, WANG D, XIA W, PAN X, HUO W, XU S, LI Y (2016). Epigenetic disruption and glucose homeostasis changes following low-dose maternal bisphenol A exposure. *Toxicology research*, **5**(5): 1400-1409.
- CHANG SA (2012). Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism journal*, **36**(6), 399-403.
- CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES MJ (2017). Type 2 diabetes. *The lancet*, **389**(10085): 2239-2251.
- CHAUBEY P, SUVARNA V, SANGAVE PC, SINGH AK (2019). Nutritional Management of Diabetes—A Critical Review. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*, 289-308.
- CHAVEZ BE, HENRY RR (2006). Type 2 diabetes: insulin resistance, beta cell dysfunction, and other metabolic and hormonal abnormalities. In *Clinical Diabetes* (p.: 21-34). WB Saunders.
- CHEN F, ZHOU L, BAI Y, ZHOU R, CHEN L (2014). Sex differences in the adult HPA axis and affective behaviors are altered by perinatal exposure to a low dose of bisphenol A. *Brain research*, **1571**: 12-24.
- CHEN WY, SHEN YP, CHEN SC (2016). Assessing bisphenol A (BPA) exposure risk from long-term dietary intakes in Taiwan. *Science of the Total Environment*, **543**: 140-146.
- CHEUNG LT, CHAN RS, KO GT, LAU ES, CHOW FC, KONG AP (2018). Diet quality is inversely associated with obesity in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nutrition journal*, **17**(1): 1-12.
- CHO H, MU J, KIM JK, THORVALDSEN JL, CHU Q, CRENSHAW EB, BIRNBAUM MJ (2001). Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB β). *Science*, **292**(5522): 1728-1731.
- CHOUBEY A, GIRDHAR K, KAR AK, KUSHWAHA S, YADAV MK, GHOSH D, MONDAL P (2020). Low-dose naltrexone rescues inflammation and insulin resistance associated with hyperinsulinemia. *Journal of Biological Chemistry*, **295**(48): 16359-16369.
- CHOUHAN S, YADAV SK, PRAKASH J, SINGH SP (2014). Effect of Bisphenol A on human health and its degradation by microorganisms: a review. *Annals of microbiology*, **64**(1): 13-21.
- CHOWDHURY TA (2019). 2 Advances in oral and insulin treatments for diabetes.
- CIMMINO I, FIORY F, PERRUOLO G, MIELE C, BEGUINOT F, FORMISANO P (2020). Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**(16): 5761.
- CULLMANN M, HILDING A, ÖSTENSON CG (2012). Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabetic Medicine*, **29**(4): 441-452.

- CUNHA SC, FERNANDES JO (2013). Assessment of bisphenol A and bisphenol B in canned vegetables and fruits by gas chromatography–mass spectrometry after QuEChERS and dispersive liquid–liquid microextraction. *Food Control*, **33**(2): 549-555.
- CZECH MP, CORVERA S (1999). Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *Journal of Biological Chemistry*, **274**(4): 1865-1868.
- ÇİFTÇİ S (2019). Anne Sütünün Bisfenol A Düzeyi ile Maternal Beslenme Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi.
- DAI YE, CHEN W, QI H, LIU QQ (2016). Effect of bisphenol A on SOCS-3 and insulin signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular medicine reports*, **14**(1): 331-336.
- DALKAN C, UNCU M, DURAN S, BAHÇECİLER NN (2020). Association of cord blood bisphenol A (BPA) with cord blood adiponectin, leptin, fetal growth; adiposity and neoantal complications in a newborn cohort. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **33**(15): 2588-2593.
- DALL TM, NARAYAN KV, GILLESPIE KB, GALLO PD, BLANCHARD TD, SOLCAN M, QUICK WW (2014). Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force diabetes screening guidelines. *Population health metrics*, **12**(1), 1-14.
- DEFRONZO RA (2010). Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, **53**(7): 1270-1287.
- DEKANT W, VOLKEL W (2008). Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharm*, **228**:114–134
- DESAI M, FERRINI MG, JELLYMAN JK, HAN G, ROSS MG (2018). In vivo and in vitro bisphenol A exposure effects on adiposity. *Journal of developmental origins of health and disease*, **9**(6): 678-687.
- DING S, FAN Y, ZHAO N, YANG H, YE X, HE D, LI, H (2014). High-fat diet aggravates glucose homeostasis disorder caused by chronic exposure to bisphenol. *AJ Endocrinol*, **221**: 167–179.
- DO MINH T, CHANG VICKY C, MENDEZ MICHELLE A (2017). Urinary bisphenol A and obesity in adults: results from the Canadian Health Measures Survey. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice*, **37**(12): 403.
- DOERGE DR, TWADDLE NC, VANLANDINGHAM M, FISHER JW (2010). Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicology and applied pharmacology*, **247**(2): 158-165.
- DUAN Y, YAO Y, WANG B, HAN L, WANG L, SUN H, CHEN L (2018). Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Environmental pollution*, **243**: 1719-1726.
- DWIVEDI UN, SINGH P, PANDEY VP, KUMAR A (2011). Structure–function relationship among bacterial, fungal and plant laccases. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **68**(2): 117-128.
- EBISPRO FOR WINDOWS. Data Bases: Bundeslebensmittelschlüssel 11.3 and other sources. Turkish version BeBis [software]. Stuttgart: Ebispro; 2004
- EC (EUROPEAN COMMISSION) (2018). Regulation 213 of 12 February 2018 on the use of bisphenol A in varnishes and coatings intended to come into contact with food and amending regulation (EU) No 10/2011 as regards the use of that substance in plastic food contact materials. Official Journal European Community, L41: 6–12.

- EFSA CEF PANEL (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids) (2015). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *The EFSA Journal*, **13**(1): 3978.
- EKİCİ M, KİSA U, DURMAZ SA, UĞUR E, NERGİZ-UNAL R (2018). Fatty acid transport receptor soluble CD36 and dietary fatty acid pattern in type 2 diabetic patients: a comparative study. *British Journal of Nutrition*, **119**(2): 153-162.
- ELOBEID MA, ALMARHOON ZM, VIRK P, HASSAN ZK, OMER SA, ELAMIN M, ALOLAYAN EM (2012). Bisphenol A detection in various brands of drinking bottled water in Riyadh, Saudi Arabia using gas chromatography/mass spectrometer. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **11**(3): 455-459.
- ERDEM YK, ACAR F (2012). Migration of Bisphenol-A into the natural spring water packaged in polycarbonate carboys. *International Journal of Applied*, **2**(1).
- EŞER DURMAZ S (2019). Tip 2 Diyabetli ve Prediyabetli Bireylerde Diyetle Fruktöz Alımının Metabolik Kontrol ve Biyokimyasal Parametreler İle İlişkisi
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2006). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4- hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) question number EFSA-Q-2005-100, adopted on 29 November 2006. *The EFSA Journal*, **428**:1-75.
- EUSSEN SJ, VAN DONGEN MC, WIJCKMANS N, DEN BIGGELAAR L, ELFERINK SJO, SINGH-POVEL CM, DAGNELIE PC (2016). Consumption of dairy foods in relation to impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus: the Maastricht Study. *British Journal of Nutrition*, **115**(8): 1453-1461.
- EVERT AB, BOUCHER JL, CYPRESS M, DUNBAR SA, FRANZ MJ, MAYER-DAVIS EJ, YANCY WS (2014). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*, **37**: 120-143.
- FARRUGIA F, AQUILINA A, VASSALLO J, PACE NP (2021). Bisphenol A and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Epidemiologic, Functional, and Early Life Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**(2): 716.
- FAZELI FARSANI S, VAN DER AA MP, KNIBBE CA, DE BOER A, VAN DER VORST MM (2015). A Follow-up Study on BMI-SDS and Insulin Resistance in Overweight and Obese Children at Risk for Type 2 Diabetes Mellitus. *Global pediatric health*, **2**.
- FDA. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) (2014). Updated review of literature and data on bisphenol A, memorandum to FDA chemical and environmental science council, from bisphenol A (BPA) Joint Emerging Science Working Group, Md: Department Of Health And Human Services, Food And Drug Administration.
- FEDERATION ID. IDF diabetes atlas ninth edition (2019).
- FERNANDEZ MO, BOURGUIGNON NS, AROCENA P, ROSA M, LIBERTUN C, LUX-LANTOS V (2018). Neonatal exposure to bisphenol A alters the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in female rats. *Toxicology letters*, **285**: 81-86.
- FLINT S, MARKLE T, THOMPSON S, WALLACE E (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *Journal of environmental management*, **104**: 19-34.
- FRANZ MJ, ZHANG Z, VENN BJ (2017). Nutrition therapy effectiveness for the treatment of Type 1 and Type 2 diabetes: prioritizing recommendations based on evidence. In *Nutrition Guide for Physicians and Related Healthcare Professionals* (p.: 91-102). Humana Press, Cham.

- GAO P, WANG L, YANG N, WEN J, ZHAO M, SU G, WENG D (2020). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) activation and metabolism disturbance induced by bisphenol A and its replacement analog bisphenol S using in vitro macrophages and in vivo mouse models. *Environment international*, **134**.
- GEENS T, AERTS D, BERTHOT C, BOURGUIGNON JP, GOEYENS L, LECOMTE P, COVACI A (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*, **50**(10): 3725-3740.
- GEORGE O, BRYANT BK, CHINNASAMY R, CORONA C, ARTERBURN JB, SHUSTER CB (2008). Bisphenol A directly targets tubulin to disrupt spindle organization in embryonic and somatic cells. *ACS chemical biology*, **3**(3): 167-179.
- GEORGESCU B, GEORGESCU CE (2013). Bisphenol A levels in commercial milk, infant formula and dairy products. *Animal Biology & Animal Husbandry*, **5**(2).
- GONG H, ZHANG X, CHENG B, SUN Y, LI C, LI T, HUANG K (2013). Bisphenol A accelerates toxic amyloid formation of human islet amyloid polypeptide: a possible link between bisphenol A exposure and type 2 diabetes. *PloS one*, **8**(1).
- GOODMAN JE, PETERSON MK (2014). In *Encyclopedia of Toxicology*, 3rd Ed. Wexler P, ed.; Elsevier, p.: 514-518.
- GORECKI S, BEMRAH N, ROUDOT AC, MARCHIONI E, LE BIZEC B, FAIVRE F, EDEN MOTHER-CHILD COHORT STUDY GROUP (2017). Human health risks related to the consumption of foodstuffs of animal origin contaminated by bisphenol A. *Food and Chemical Toxicology*, **110**: 333-339.
- GRAGNOLI C, VON PREUSSENTHAL GM, HABENER JF (2004). Triple genetic variation in the HNF-4 α gene is associated with early-onset type 2 diabetes mellitus in a philippino family. *Metabolism*, **53**(8): 959-963.
- GRAVINA S, VIJG J (2010). Epigenetic factors in aging and longevity. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **459**(2): 247-258.
- GREGG EW, LI Y, WANG J, RIOS BURROWS N, ALI MK, ROLKA D, GEISS L (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *New England Journal of Medicine*, **370**(16): 1514-1523.
- GROSSNIKLAUS U, KELLY WG, FERGUSON-SMITH AC, PEMBREY M, LINDQUIST S (2013). Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?. *Nature Reviews Genetics*, **14**(3): 228-235.
- GRUBU UDK. (2020). TURKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019.
- GUART A, BONO-BLAY F, BORRELL A, LACORTE S (2011). Migration of plasticizersphthalates, bisphenol A and alkylphenols from plastic containers and evaluation of risk. *Food additives and contaminants*, **28**(5): 676-685.
- GUJRAL UP, NARAYAN KV, PRADEEPA RG, DEEPA M, ALI MK, ANJANA R M, KANAYA AM (2015). Comparing type 2 diabetes, prediabetes, and their associated risk factors in Asian Indians in India and in the US: the CARRS and MASALA studies. *Diabetes care*, **38**(7): 1312-1318.
- GUSTAFSON B, HEDJAZIFAR S, GOGG S, HAMMARSTEDT A, SMITH U (2015). Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **26**(4): 193-200.
- GÜRIŞ S, ASTAR M (2014). Bilimsel araştırmalarda SPSS ile istatistik.

- HAFEZI SA, ABDEL-RAHMAN WM (2019). The endocrine disruptor bisphenol A (BPA) exerts a wide range of effects in carcinogenesis and response to therapy. *Current molecular pharmacology*, **12**(3): 230.
- HAGOBIAN TA, BIRD A, STANELLE S, WILLIAMS D, SCHAFFNER A, PHELAN S (2019). Pilot study on the effect of orally administered bisphenol A on glucose and insulin response in nonobese adults. *Journal of the Endocrine Society*, **3**(3): 643-654.
- HAN C, HONG YC (2016). Bisphenol A, hypertension, and cardiovascular diseases: epidemiological, laboratory, and clinical trial evidence. *Current hypertension reports*, **18**(2): 11.
- HANIOKA N, NAITO T, NARIMATSU S (2008). Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere*, **74**(1): 33-36.
- HAO M, DING L, XUAN L, WANG T, LI M, ZHAO Z, NING G (2018). Urinary bisphenol A concentration and the risk of central obesity in Chinese adults: A prospective study. *Journal of diabetes*, **10**(6): 442-448.
- HAQ MEU, AKASH MSH, SABIR S, MAHMOOD MH, REHMAN K (2020). Human exposure to bisphenol A through dietary sources and development of diabetes mellitus: a cross-sectional study in Pakistani population. *Environmental Science and Pollution Research*, **27**(21).
- HAROUN MR, ZAMZAM IS, METWALLY ES, EL-SHAFFEY RS (2019). Effect of vitamin c on bisphenol a induced hepato& nephrotoxicity in albino rats. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*, **16**: 57-85.
- HARRISON SM, MONAHAN FJ, CUMMINS E, BRUNTON NP (2021). Bisphenol A and Metabolites in Meat and Meat Products: Occurrence, Toxicity, and Recent Development in Analytical Methods. *Foods*, **10**(4): 714.
- HASSAN ZK, ELOBEID MA, VIRK P, OMER SA, ELAMIN M, DAGHESTANI MH, ALOLAYAN EM (2012). Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- HAYRAN M (2011). Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Ankara: Omega Araştırma
- Health Canada (2009). Government of Canada acts to protect newborns and infants from bisphenol a in polycarbonate plastic baby bottles. Erişim Adresi: [[Bisphenol A \(BPA\) - Canada.ca](https://www.hc-sc.gc.ca/health/life/children/bisphenol/index-eng.php)]. Erişim Tarihi: 10/5/2021.
- HEIANZA Y, HARA S, ARASE Y, SAITO K, FUJIWARA K, TSUJI H, SONE H (2011). HbA1c 5·7–6·4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *The Lancet*, **378**(9786): 147-155.
- HERZ C, TRAN HTT, SCHLOTZ N, MICHELS K, LAMY E (2017). Low-dose levels of bisphenol A inhibit telomerase via ER/GPR30-ERK signalling, impair DNA integrity and reduce cell proliferation in primary PBMC. *Scientific reports*, **7**(1): 1-8.
- HINES CJ, JACKSON MV, DEDDENS JA, CLARK JC, YE X, CHRISTIANSON AL, CALAFAT AM (2017). Urinary bisphenol A (BPA) concentrations among workers in industries that manufacture and use BPA in the USA. *Annals of work exposures and health*, **61**(2), 164-182.
- HONG SH, SUNG YA, HONG YS, HA E, JEONG K, CHUNG H, LEE H (2017). Urinary bisphenol A is associated with insulin resistance and obesity in reproductive- aged women. *Clinical endocrinology*, **86**(4): 506-512.

- HOSSAİN MA, PERVİN R (2018). Current antidiabetic drugs: review of their efficacy and safety. *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome*, 455-473.
- HWANG S, LIM JE, CHOI Y, JEE SH (2018). Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC endocrine disorders*, **18**(1): 1-10.
- INADERA H. (2015). Neurological effects of bisphenol A and its analogues. *International journal of medical sciences*, **12**(12). 926.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION WORKING GROUP (2017). IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Belgium: International Diabetes Federation Brussels*.
- INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, **32**(7): 1327-1334.
- İNCE T, BALCI A, YALÇIN SS, ÖZKEMAHLI G, ERKEKOGLU P, KOCER-GUMUSEL B, YURDAKÖK K (2018). Urinary bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **31**(8): 829-836.
- JAVUREK AB, SPOLLEN WG, JOHNSON SA, BIVENS NJ, BROMERT KH, GIVAN SA, ROSENFELD CS (2016). Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. *Gut microbes*, **7**(6): 471-485.
- JENSEN MD, RYAN DH, APOVIAN CM, ARD JD, COMUZZIE AG, DONATO KA, YANOVSKI SZ (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American college of cardiology*, **63**: 2985-3023.
- JOHNS LE, FERGUSON KK, MEEKER JD (2016). Relationships between urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations and vitamin D levels in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005–2010. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**(11): 4062-4069.
- JOHNSON GE, PARRY EM (2008). Mechanistic investigations of low dose exposures to the genotoxic compounds bisphenol-A and rotenone. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **651**(1-2): 56-63.
- JOSEPH JJ, ECHOUFFO-TCHEUGUI JB, GOLDEN SH, CHEN H, JENNY NS, CARNETHON MR, BERTONI AG (2016). Physical activity, sedentary behaviors and the incidence of type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMJ Open Diabetes Research and Care*, **4**(1).
- KAHN SE, ZRAIKA S, UTZSCHNEIDER KM, HULL RL (2009). The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*, **52**(6): 1003-1012.
- KAUR R, KAUR J, MAHAJAN J, KUMAR R, ARORA S (2014). Oxidative stress—implications, source and its prevention. *Environmental Science and Pollution Research*, **21**(3): 1599-1613.
- KHALANGOT M, GURIANOV V, OKHRIMENKO N, LUZANCHUK I, KRAVCHENKO V (2016). Neck circumference as a risk factor of screen-detected diabetes mellitus: community-based study. *Diabetology & metabolic syndrome*, **8**(1): 1-8.
- KIM K, PARK H (2013). Association between urinary concentrations of bisphenol A and type 2 diabetes in Korean adults: a population-based cross-sectional study. *International journal of hygiene and environmental health*, **216**(4): 467-471.

- KO A, HWANG MS, PARK JH, KANG HS, LEE HS, HONG JH (2014). Association between urinary bisphenol A and waist circumference in Korean adults. *Toxicological research*, **30**(1): 39-44.
- KODA T, MORITA M, IMAI H (2007). Retinoic acid inhibits uterotrophic activity of bisphenol A in adult ovariectomized rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, **53**(5), 432-436.
- KRISHNAN S, COOGAN PF, BOGGS DA, ROSENBERG L, PALMER JR (2010). Consumption of restaurant foods and incidence of type 2 diabetes in African American women. *The American journal of clinical nutrition*, **91**(2): 465-471.
- KURIAN JR, KEEN KL, KENEALY BP, GARCIA JP, HEDMAN CJ, TERASAWA E (2015). Acute influences of bisphenol A exposure on hypothalamic release of gonadotropin-releasing hormone and kisspeptin in female rhesus monkeys. *Endocrinology*, **156**(7): 2563-2570.
- KURIAN JR, LOUIS S, KEEN KL, WOLFE A, TERASAWA E, LEVINE JE (2016). The methylcytosine dioxygenase ten-eleven translocase-2 (tet2) enables elevated GnRH gene expression and maintenance of male reproductive function. *Endocrinology*, **157**(9): 3588-3603.
- KUSHNER RF (2018). Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Progress in cardiovascular diseases*, **61**(2): 246-252.
- LAKIND JS, GOODMAN M, NAIMAN DQ (2012). Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale. *PloS one*, **7**(12).
- LAKIND JS, NAIMAN DQ (2011). Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, **21**(3), 272-279.
- LAWAL Y, BELLO F, KAOJE YS (2020). Prediabetes Deserves More Attention: A Review. *Clinical Diabetes*, **38**(4): 328-338.
- LE ROUX CW, HENEGHAN HM (2018). Bariatric surgery for obesity. *Medical Clinics*, **102**(1): 165-182.,
- LEE HS, PARK Y (2019). Identification of metabolic pathways related to the bisphenol A-induced adipogenesis in differentiated murine adipocytes by using RNA-sequencing. *Environmental research*, **171**: 161-169.
- LEE I, PARK YJ, KIM MJ, KIM S, CHOI S, PARK J, MOON MK (2021). Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Environment International*, **146**: 106227.
- LEE S, SUK K, KIM IK, JANG IS, PARK JW, JOHNSON VJ, KIM SH (2008). Signaling pathways of bisphenol A-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells: Role of calcium- induced reactive oxygen species, mitogen- activated protein kinases, and nuclear factor- κ B. *Journal of neuroscience research*, **86**(13): 2932-2942.
- LEGEAY S, FAURE S (2017). Is bisphenol A an environmental obesogen?. *Fundamental & clinical pharmacology*, **31**(6): 594-609.
- LENAZ G, BOVINA C, D'AURELIO M, FATO R, FORMIGGINI G, GENOVA ML, VENTURA B (2002). Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **959**(1): 199-213.
- OHLSTEIN JF, STRONG AL, MCLACHLAN JA, GIMBLE JM, BUROW ME, BUNNELL BA (2014). Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *Journal of molecular endocrinology*, **53**(3): 345.

- LI AJ, XUE J, LIN S, AL-MALKI AL, AL-GHAMDI MA, KUMOSANI TA, KANNAN K (2018). Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental research*, **166**: 544-552.
- LI D, SHI Y, YANG L, XIAO L, KEHOE DK, GUN'KO YK, WANG JJ (2020). Microplastic release from the degradation of polypropylene feeding bottles during infant formula preparation. *Nature Food*, **1**(11): 746-754.
- LI G, CHANG H, XIA W, MAO Z, LI Y, XU S (2014). F0 maternal BPA exposure induced glucose intolerance of F2 generation through DNA methylation change in Gck. *Toxicology letters*, **228**(3): 192-199.
- LIANG X, YIN N, LIANG S, YANG R, LIU S, LU Y, FAIOLA F (2020). Bisphenol A and several derivatives exert neural toxicity in human neuron-like cells by decreasing neurite length. *Food and Chemical Toxicology*, **135**: 111015.
- LIN Y, SUN X, QIU L, WEI J, HUANG Q, FANG C, DONG S. (2013). Exposure to bisphenol A induces dysfunction of insulin secretion and apoptosis through the damage of mitochondria in rat insulinoma (INS-1) cells. *Cell death & disease*, **4**(1).
- LIN Z, CHENG W, LI Y, LIU Z, CHEN X, HUANG C (2012). A novel superparamagnetic surface molecularly imprinted nanoparticle adopting dummy template: An efficient solid-phase extraction adsorbent for bisphenol A. *Analytica chimica acta*, **720**: 71-76.
- LIU B, LEHMLER HJ, SUN Y, XU G, LIU Y, ZONG G, BAO W (2017). Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *The Lancet Planetary Health*, **1**(3).
- LIU L, LI Y, OLLEFSBOL TO (2008). Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Current issues in molecular biology*, **10**(1-2): 25-36.
- LIVESEY G, TAYLOR R, LIVESEY HF, BUYKEN AE, JENKINS DJ, AUGUSTIN LS, BRAND-MILLER JC (2019). Dietary glycemic index and load and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Nutrients*, **11**(6): 1280.
- LORBER M, SCHECTER A, PAEPKE O, SHROPSHIRE W, CHRISTENSEN K, BIRNBAUM L (2015). Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environment international*, **77**: 55-62.
- LUND G, ZAINA S (2011). Atherosclerosis: an epigenetic balancing act that goes wrong. *Current atherosclerosis reports*, **13**(3): 208-214.
- LUO Y, LIU M (2016). Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *Journal of molecular cell biology*, **8**(2): 120-128.
- LUPTON JR, BROOKS JA, BUTTE NF, CABALLERO B, FLATT JP, FRIED SK (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. *National Academy Press: Washington, DC, USA*, **5**: 589-768.
- LV T, ZHAO XE, ZHU S, QU F, SONG C, YOU J, SUO Y (2014). Determination of bisphenol A, 4-octylphenol, and 4-nonylphenol in soft drinks and dairy products by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction combined with derivatization and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of separation science*, **37**(19): 2757-2763.
- MA Q, DENG P, LIN M, YANG L, LI L, GUO, ZHOU Z (2021). Long-term bisphenol A exposure exacerbates diet-induced prediabetes via TLR4-dependent hypothalamic inflammation. *Journal of hazardous materials*, **402**.

- MA Y, LIU H, WU J, YUAN L, WANG Y, DU X, ZHANG H (2019). The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental research*, **176**.
- MACKAY H, PATTERSON ZR, ABIZAID A (2017). Perinatal exposure to low-dose bisphenol-A disrupts the structural and functional development of the hypothalamic feeding circuitry. *Endocrinology*, **158**(4): 768-777.
- MACLEOD J, FRANZ MJ, HANDU D, GRADWELL E, BROWN C, EVERT A, ROBINSON M (2017). Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **117**(10): 1637-1658.
- MAHEMUTI L, CHEN Q, COUGHLAN MC, QIAO C, CHEPELEV NL, FLORIAN M, WILLMORE WG (2018). Bisphenol A induces DSB-ATM-p53 signaling leading to cell cycle arrest, senescence, autophagy, stress response, and estrogen release in human fetal lung fibroblasts. *Archives of toxicology*, **92**(4): 1453-1469.
- MAKAJI E, RAHA S, WADE MG, HOLLOWAY AC (2011). Effect of environmental contaminants on Beta cell function. *International journal of toxicology*, **30**(4): 410-418.
- MAO Z, XIA W, CHANG H, HUO W, LI Y, XU S (2015). Paternal BPA exposure in early life alters Igf2 epigenetic status in sperm and induces pancreatic impairment in rat offspring. *Toxicology letters*, **238**(3): 30-38.
- MARIAM A, MILLER-ATKINS G, PANTALONE KM, ZIMMERMAN RS, BARNARD J, KATTAN MW, ROTROFF DM (2021). A Type 2 Diabetes Subtype Responsive to ACCORD Intensive Glycemia Treatment. *Diabetes Care*, **44**(6): 1410-1418.
- MARMUGI A, LASSERRE F, BEUZELIN D, DUCHEIX S, HUC L, POLIZZI A, MSELLI-LAKHAL L (2014). Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology*, **325**: 133-143.
- MARTINEZ-PINNA J, MARROQUI L, HMADECHA A, LOPEZ-BEAS J, SORIANO S, VILLAR-PAZOS S, NADAL A (2019). Oestrogen receptor β mediates the actions of bisphenol-A on ion channel expression in mouse pancreatic beta cells. *Diabetologia*, **62**(9): 1667-1680.
- MARTÍNEZ MA, ROVIRA J, SHARMA RP, NADAL M, SCHUHMACHER M, KUMAR V (2017). Prenatal exposure estimation of BPA and DEHP using integrated external and internal dosimetry: a case study. *Environmental research*, **158**: 566-575.
- MATTHEWS JB, TWOMEY K, ZACHAREWSKI TR (2001). In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors α and β . *Chemical research in toxicology*, **14**(2): 149-157.
- MAURY E, BRICHARD SM, (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol. Cell Endocrinol*, **314**(1): 1–16.
- MCKILLUP S (2011). *Statistics explained: An introductory guide for life scientists*. Cambridge University Press.
- MCKINNEY CM, LEROUX BG, SEMINARIO AL, KIM A, LIU Z, SAMY S, SATHYANARAYANA S (2020). A Prospective Cohort Study of Bisphenol A Exposure from Dental Treatment. *Journal of Dental Research*, **99**(11): 1262-1269.
- MEIKLE PJ, WONG G, BARLOW CK, WEIR JM, GREEVE MA, MACINTOSH GL, SHAW J (2013). Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes. *PloS one*, **8**(9).

- MEKALA KC, BERTONI AG (2020). Epidemiology of diabetes mellitus. In *Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas* (p.: 49-58). Academic Press.
- MELZER D, RICE NE, LEWIS C, HENLEY WE, GALLOWAY TS (2010). Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS one*, **5**(1).
- MERCOGLIANO R, SANTONICOLA S (2018). Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain: A review. *Food and Chemical Toxicology*, **114**: 98-107.
- MILETIC V (2018). Development of Dental Composites. In *Dental composite materials for direct restorations* (p.: 3-9). Springer, Cham.
- MILEVA G, BAKER SL, KONKLE A, BIELAJEW C (2014). Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *International journal of environmental research and public health*, **11**(7): 7537-7561.
- MOGHADDAM HS, SAMARGHANDIAN S, FARKHONDEH T (2015). Effect of bisphenol A on blood glucose, lipid profile and oxidative stress indices in adult male mice. *Toxicology mechanisms and methods*, **25**(7): 507-513.
- MOON S, SEO MY, CHOI K, CHANG YS, KIM SH, PARK MJ (2021). Urinary bisphenol A concentrations and the risk of obesity in Korean adults. *Scientific reports*, **11**(1): 1-9.
- MOTTA G, ALLASIA S, GHIGO E, LANFRANCO F (2016). Ghrelin actions on somatotrophic and gonadotrophic function in humans. *Progress in molecular biology and translational science*, **138**: 3-25.
- MOUNEIMNE Y, NASRALLAH M, KHOUEIRY-ZGHEIB N, NASREDDINE L, NAKHOUL N, ISMAIL H, TAMIM H (2017). Bisphenol A urinary level, its correlates, and association with cardiometabolic risks in Lebanese urban adults. *Environmental monitoring and assessment*, **189**(10): 1-13.
- MURPHY L, MÉRIDA-ORTEGA Á, CEBRIÁN ME, HERNÁNDEZ-GARCIADIEGO L, GÓMEZ-RUIZ H, GAMBOA-LOIRA B, LÓPEZ-CARRILLO L (2019). Exposure to bisphenol A and diabetes risk in Mexican women. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**(25).
- MURRAY AE, MCMORROW AM, O'CONNOR E, KIELY C, MAC ANANEY O, O'SHEA D, LITHANDER FE (2013). Dietary quality in a sample of adults with type 2 diabetes mellitus in Ireland; a cross-sectional case control study. *Nutrition journal*, **12**(1): 1-11.
- NATIONAL CARDIOVASCULAR INTELLIGENCE NETWORK (2015). NHS Diabetes Prevention Programme (NHS DPP) Non-diabetic hyperglycaemia. *Public Health England*.
- NIE H, WANG F, ZHANG Y, ZHANG S, HAN X, ZHANG X, HE M (2021). Associations of serum bisphenol A levels with incident chronic kidney disease risk. *Science of The Total Environment*, **771**.
- NIETO-VAZQUEZ I, FERNÁNDEZ-VELEDO S, KRAMER DK, VILA-BEDMAR R, GARCIA-GUERRA L, LORENZO M, (2008). Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch. Physiol. Biochem*, **114**: 183-194.
- OLEFSKY JM (1985). Pathogenesis of insulin resistance and hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*, **79**(3): 1-7.
- OLIVEIRA KJ, CHIAMOLERA MI, GIANNOCIO G, PAZOS-MOURA CC, ORTIGA-CARVALHO TM (2019). Thyroid function disruptors: from nature to chemicals. *Journal of molecular endocrinology*, **62**(1): 1-19.

- OLUKOLE SG, LANIPEKUN DO, OLA-DAVIES EO, OKE BO (2019). Maternal exposure to environmentally relevant doses of bisphenol A causes reproductive dysfunction in F1 adult male rats: protective role of melatonin. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**(28): 28940-28950.
- ONAT A, HERGENÇ G, YÜKSEL H, CAN G, AYHAN E, KAYA Z, DURSUNOĞLU D (2009). Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clinical nutrition*, **28**(1): 46-51.
- PARK JH, HWANG MS, KO A, JEONG DH, LEE JM, MOON G, HWANG IG. (2016). Risk assessment based on urinary bisphenol A levels in the general Korean population. *Environmental research*, **150**: 606-615.
- PEARSON D, GRACE C (2012). *Weight management: A practitioner's guide*. John Wiley & Sons.
- PERREAULT L, MCCURDY C, KEREĞE AA, HOUCK J, FÆRCH K, BERGMAN, BC (2013). Bisphenol A impairs hepatic glucose sensing in C57BL/6 male mice. *PLoS One*, **8**(7).
- PÍVNENKO K, PEDERSEN GA, ERIKSSON E, ASTRUP TF (2015). Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper. *Waste management*, **44**: 39-47.
- POLONSKY KS, BURANT CF (2016). Type 2 diabetes mellitus. In *Williams textbook of endocrinology* (p.: 1385-1450). Elsevier.
- POTTENGER LH, DOMORADZKI JY, MARKHAM DA, HANSEN SC, CAGEN SZ, WAECHTER JR JM (2000). The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicological Sciences*, **54**(1): 3-18.
- PRASANTH GK, DIVYA LM, SADASIVAN C (2010). Bisphenol- A can bind to human glucocorticoid receptor as an agonist: an in silico study. *Journal of applied toxicology*, **30**(8): 769-774.
- PROVVISIERO DP, PIVONELLO C, MUSCOGIURI G, NEGRI M, DE ANGELIS C, SIMEOLI C, COLAO A (2016). Influence of bisphenol A on type 2 diabetes mellitus. *International journal of environmental research and public health*, **13**(10): 989.
- QING Z, XIAO-HUI W, XI-MEI W, CHAO-CHUN Z (2018). Vitamin C deficiency aggravates tumor necrosis factor α -induced insulin resistance. *European journal of pharmacology*, **829**: 1-11.
- RANCIÈRE F, BOTTON J, SLAMA R, LACROIX MZ, DEBRAUWER L, CHARLES MA, DESIR STUDY GROUP (2019). Exposure to bisphenol A and bisphenol S and incident type 2 diabetes: a case-cohort study in the French cohort DESIR. *Environmental health perspectives*, **127**(10): 107013.
- RANI AJ, MYTHILI S (2014). Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, **8**(3): 108.
- REZG R, EL-FAZAA S, GHARBI N, MORNAGUI B (2014). Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environment international*, **64**: 83-90.
- RICHTER B, HEMMINGSEN B, METZENDORF MI, TAKWOIGI Y (2018). Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
- RITTER S (2011). BPA is indispensable for making plastics. *Chem. Eng. News*, **89**(23.10): 1021.

- RODOSTHENOUS RS, BACCARELLI AA, MANSOUR A, ADIR M, ISRAEL A, RACOWSKY C, MACHTINGER R (2019). Supraphysiological concentrations of Bisphenol A alter the expression of extracellular vesicle-enriched miRNAs from human primary granulosa cells. *Toxicological Sciences*, **169**(1): 5-13.
- ROSI L, BARTOLI M, UNDRI A, FREDIANI M, FREDIANI P (2015). Synthesis of dianols or BPA through catalytic hydrolysis/glycolysis of waste polycarbonates using a microwave heating. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **408**: 278-286.
- RÖNN M, LIND L, ÖRBERG J, KULLBERG J, SÖDERBERG S, LARSSON A, LIND PM (2014). Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere*, **112**: 42-48.
- SABANAYAGAM C, TEPPALA S, SHANKAR A (2013). Relationship between urinary bisphenol A levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Acta diabetologica*, **50**(4): 625-631.
- SADIYA A, MNLA R (2019). Impact of food pattern on glycemic control among type 2 diabetic patients: a cross-sectional study in the United Arab Emirates. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, **12**: 1143.
- SAFAKHAH N, GHANEMI K, NIKPOUR Y, BATVANDI Z (2020). Occurrence, distribution, and risk assessment of bisphenol A in the surface sediments of Musa estuary and its tributaries in the northern end of the Persian Gulf, Iran. *Marine Pollution Bulletin*, **156**:111241.,
- SAKHI, AK, LILLEGAARD ITL, VOORSPOELS S, CARLSEN MH, LØKEN EB, BRANTSÆTER AL, THOMSEN C (2014). Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults. *Environment international*, **73**: 259-269.
- SALAS-SALVADÓ J, MARTINEZ-GONZALEZ MA, BULLÓ M, ROS E (2011). The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **21**: 32-48.
- SANTONICOLA S, FERRANTE MC, MURRU N, GALLO P, MERCOGLIANO R (2019). Hot topic: Bisphenol A in cow milk and dietary exposure at the farm level. *Journal of dairy science*, **102**(2): 1007-1013.
- SARAH ECKSTEIN S, WEIGERT C, LEHMANN R (2017). Divergent roles of IRS (insulin receptor substrate) 1 and 2 in liver and skeletal muscle. *Current medicinal chemistry*, **24**(17): 1827-1852.
- SAVASTANO S, TARANTINO G, D'ESPOSITO V, PASSARETTI F, CABARO S, LIOTTI A, VALENTINO R (2015). Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *Journal of translational medicine*, **13**(1): 1-7.
- SBRACCIA P, D'ADAMO M, LEONETTI F, CAIOLA S, IOZZO P, GIACCARI A, TAMBURRANO G (1996). Chronic primary hyperinsulinaemia is associated with altered insulin receptor mRNA splicing in muscle of patients with insulinoma. *Diabetologia*, **39**(2): 220-225.
- SCHECTER A, MALIK N, HAFFNER D, SMITH S, HARRIS TR, PAEPKE O, BIRNBAUM L (2010). Bisphenol a (BPA) in US food. *Environmental science & technology*, **44**(24): 9425-9430.
- SCHUSTER DP (2010). Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, **3**: 253.
- SEARS B, PERRY M (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in health and disease*, **14**(1): 1-9.

- SEGER JDB, WESTMAN DB, LINDQUIST R (2013). American Society of Bariatric Physicians, Obesity Algorithm: ASBP Obesity Algorithm: Adult Adiposity Evaluation and Treatment.
- SHANG X, SCOTT D, HODGE AM, ENGLISH DR, GILES GG, EBELING PR, SANDERS KM (2016). Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study and a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, **104**(5): 1352-1365.
- SHANKAR A, TEPPALA S (2011). Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**(12): 3822-3826.
- SHANKAR A, TEPPALA S (2012). Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *Journal of environmental and public health*, 2012.
- SHARIF K, LICHTBROUN B, RIZENBAH C, SHOENFELD Y (2019). The Role of Plastics in the Spectrum of Autoimmune Disease—Bisphenol A. In *Mosaic of Autoimmunity* (p.: 431-434). Academic Press.
- SHIRANI M, ALIZADEH S, MAHDAVINIA M, DEHGHANI MA (2019). The ameliorative effect of quercetin on bisphenol A-induced toxicity in mitochondria isolated from rats. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**(8): 7688-7696.
- SHU X, TANG S, PENG C, GAO R, YANG S, LUO T, LI Q (2018). Bisphenol A is not associated with a 5-year incidence of type 2 diabetes: a prospective nested case-control study. *Acta diabetologica*, **55**(4): 369-375.
- SIDDIQUE S, ZHANG G, KUBWABO C (2020). Exposure to bisphenol a and risk of developing type 2 diabetes: A mini review. *Emerging Contaminants*, **6**: 274-282.
- SILVA JPA, RAMOS JG, CAMPOS MS, DA SILVA LIMA D, DE AZEVEDO BRITO PV, MENDES EP, SANTOS FCA (2019). Bisphenol-S promotes endocrine-disrupting effects similar to those promoted by bisphenol-A in the prostate of adult gerbils. *Reproductive Toxicology*, **85**: 83-92.
- SILVER MK, O'NEILL MS, SOWERS MR, PARK SK (2011). Urinary bisphenol a and type-2 diabetes in US adults: data fromNHANES 2003-2008. *PLoS One*. **6**.
- SKLEDAR DG, MAŠIČ LP (2016). Bisphenol A and its analogs: Do their metabolites have endocrine activity?. *Environmental toxicology and pharmacology*, **47**: 182-199.
- SNYDER RW, MANESS SC, GAIDO KW, WELSCH F, SUMNER SC, FENNELL TR (2000). Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicology and applied pharmacology*, **168**(3): 225-234.
- SON S, NAM K, KIM H, GYE MC, SHIN I (2018). Cytotoxicity measurement of Bisphenol A (BPA) and its substitutes using human keratinocytes. *Environmental research*, **164**: 655-659.
- SONG L, XIA, W, ZHOU Z, LI Y, LIN Y, WEI J, XU S (2012). Low-level phenolic estrogen pollutants impair islet morphology and β -cell function in isolated rat islets. *The Journal of endocrinology*, **215**(2): 303-311.
- SONG Y, HAUSER R, HU FB, FRANKE AA, LIU S, SUN Q (2014). Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *International journal of obesity*, **38**(12): 1532-1537.
- SORIANO S, ALONSO-MAGDALENA P, GARCÍA-ARÉVALO M, NOVIALS A, MUHAMMED SJ, SALEHI A, NADAL, A. (2012). Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor β . *PloS one*, **7**(2).

- SOUNDARARAJAN A, PRABU P, MOHAN V, GIBERT, Y, BALASUBRAMANYAM M (2019). Novel insights of elevated systemic levels of bisphenol-A (BPA) linked to poor glycemic control, accelerated cellular senescence and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, **458**(1): 171-183.
- SRIVASTAVA S, GUPTA P (2018). Alteration in apoptotic rate of testicular cells and sperms following administration of Bisphenol A (BPA) in Wistar albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, **25**(22): 21635-21643.
- STAPLES CA, DOME PB, KLECKA, GM, OBLOCK ST, HARRIS LR (1998). A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, **36**(10): 2149-2173.
- SUIKO M, SAKAKIBARA Y, LIU MC (2000). Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochemical and biophysical research communications*, **267**(1): 80-84.
- SUN Q, CORNELIS MC, TOWNSEND MK, TOBIAS DK, ELIASSEN AH, FRANKE AA, HU FB (2014). Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII cohorts. *Environmental health perspectives*, **122**(6): 616-623.
- SUNGUR Ş, KÖROĞLU M, ÖZKAN A (2014). Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food chemistry*, **142**: 87-91.
- TABÁK AG, HERDER C, RATHMANN W, BRUNNER EJ, KIVIMÄKI M (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, **379**(9833): 2279-2290.
- TAYLOR SI, KADOWAKI T, KADOWAKI, H, ACCILI D, CAMA A, MCKEON C (1990). Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistant patients. *Diabetes care*, **13**(3): 257-279.
- THE JAPAN NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (2007). Research Center for Chemical Risk Management. Bisphenol A (BPA) Risk Assessment Document. 2007.
- TOK Ö (2019). Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi.
- TONDING SF, SILVA FM, ANTONIO JP., AZEVEDO MJ, CANANI LHS, ALMEIDA JC (2014). Adiposity markers and risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition journal*, **13**(1): 1-7.
- Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliği [İnternet]. Yayınlanma Tarihi ve Sayısı: 10/Haziran/2011 ve 27960. Tebliğ No: 2011/29. 152. Erişim Adresi: [https://resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/12/20191225M1-10.htm]. Erişim Tarihi: 10/5/2021.
- TÜRKİYE CUMHURİYETİ İZMİR VALİLİĞİ ÇEVRE VE ŞEHİRCİLİK İL MÜDÜRLÜĞÜ İZMİR İLİ 2018 YILI ÇEVRE DURUM RAPORU (2018). Erişim Adresi: [-zm-r_2018_-cdr_son-20191122120621.pdf (csb.gov.tr)]. Erişim Tarihi: 20/12/2021.
- TÜRKİYE DİYABET VAKFI (TÜRKDİAB) (2018). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, İstanbul. Erişim Adresi: [https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2018.pdf]. Erişim Tarihi: 20/12/2021.
- TÜRKİYE DİYABET, HİPERTANSİYON, OBEZİTE VE ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR PREVALANS ÇALIŞMASI-II (TURDEP-II ÇALIŞMASI) (2010). Erişim Adresi: [TURDEP-II SONUÇLARININ ÖZETİ (istanbul.edu.tr)]. Erişim Tarihi: 20/12/2021.

- TZATZARAKIS MN, KARZI V, VAKONAKI E, GOUMENOU M, KAVVALAKIS M, STIVAKTAKIS P, TSATSAKIS AM. (2017). Bisphenol A in soft drinks and canned foods and data evaluation. *Food Additives & Contaminants: Part B*, **10**(2): 85-90.
- UPDATE OO (2017). Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), 2017.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (2020). US Department of Agriculture. 2015–2020 dietary guidelines for Americans. December 2015.
- VALENTINO R, D'ESPOSITO V, PASSARETTI F, LIOTTI A, CABARO S, LONGO M, FORMISANO P (2013). Bisphenol-A impairs insulin action and up-regulates inflammatory pathways in human subcutaneous adipocytes and 3T3-L1 cells. *PloS one*, **8**(12).
- VANDENBERG LN, GERONA RR, KANNAN K, TAYLOR JA, VAN BREEMEN RB, DICKENSON CA, WOODRUFF TJ (2014). A round robin approach to the analysis of bisphenol A (BPA) in human blood samples. *Environmental Health*, **13**(1): 1-20.
- VANDENBERG LN, MAFFINI MV, SONNENSCHNEIN C, RUBIN BS, SOTO AM (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine reviews*, **30**(1): 75-95.
- VERMA S, SRIVASTAVA N, BANERJEE M (2021). Genetic polymorphisms in TCF7L2 and PPARG genes and susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. *Meta Gene*, **28**.
- VILLAR-PAZOS S, MARTINEZ-PINNA J, CASTELLANO-MUÑOZ M, ALONSO-MAGDALENA P, MARROQUI L, QUESADA I, NADAL A (2017). Molecular mechanisms involved in the non-monotonic effect of bisphenol-A on Ca²⁺ entry in mouse pancreatic β -cells. *Scientific reports*, **7**(1): 1-15.
- VIÑAS R, JENG YJ, WATSON CS (2012). Non-genomic effects of xenoestrogen mixtures. *International journal of environmental research and public health*, **9**(8): 2694-2714.
- VIÑAS R, WATSON CS (2013). Mixtures of xenoestrogens disrupt estradiol-induced non-genomic signaling and downstream functions in pituitary cells. *Environmental Health*, **12**(1): 1-11.
- VOM SAAL FS, NAGEL SC, COE BL, ANGLE BM, TAYLOR JA (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*, **354**(1-2): 74-84.
- VÖLKEL W, BITTNER N, DEKANT W (2005). Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, **33**(11): 1748-1757.
- WADA N (2016). Leptin. In *Handbook of Hormones* (p.: 306-e34A). Academic Press.
- WAN Y, WANG Q, PRUD'HOMME GJ (2015). GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, **8**: 79.
- WANG B, LI M, ZHAO Z, LU J, CHEN Y, XU Y, NING G (2019). Urinary bisphenol A concentration and glucose homeostasis in non-diabetic adults: a repeated-measures, longitudinal study. *Diabetologia*, **62**(9): 1591-1600.
- WANG T, GAO, WANG X, SHI Y, XU J, WU B, LI Y (2019). Calpain-10 drives podocyte apoptosis and renal injury in diabetic nephropathy. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, **12**: 1811.

- WANG T, LI M, CHEN B, XU M, XU Y, HUANG Y, NING G (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**(2): 223-227.
- WEI J, LIN Y, LI Y, YING C, CHEN J, SONG L, XU S (2011). Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology*, **152**(8): 3049-3061.
- WEI S, ZHANG M, YU Y, LAN X, YAO F, YAN X, HATCH GM (2016). Berberine attenuates development of the hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism disorder in type 2 diabetic mice and in palmitate-incubated HepG2 cells through suppression of the HNF-4 α miR122 pathway. *PloS one*, **11**(3).
- WELSHONS WV, NAGEL SC, VOM SAAL FS (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, **147**(6): 56-69.
- WESTERMARK P, ANDERSSON A, WESTERMARK GT (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological reviews*, **91**(3): 795-826.
- WILSON K (2020). Obesity: Lifestyle modification and behavior interventions. *FP essentials*, **492**: 19-24.
- WOLSTENHOLME JT, RISSMAN EF, CONNELLY JJ (2011). The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Hormones and behavior*, **59**(3): 296-305.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION & FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A : final report, including report of stakeholder meeting on bisphenol A, 1-5 November 2010, Ottawa, Canada. Geneva : World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2005). The WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. Geneva: World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2015). TADDS: tool for the assessment of diabetic retinopathy and diabetes management systems.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2016). *Global report on diabetes: executive summary* (No. WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020). *Health at a glance: Asia/Pacific 2020 measuring progress towards universal health coverage: Measuring progress towards universal health coverage*. OECD Publishing.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION *HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes* (No. WHO/UCN/NCD/20.1). World Health Organization.
- WORLD TRADE ORGANIZATION COMMITTEE (WTO) (2017). World Trade Organization Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures - Notification - Doc: 17-4734. European Union - Materials and articles in contact with food – Addendum. 6 September 2017.
- WU W, LI M, LIU A, WU C, LI D, DENG Q, HONG Y (2020). Bisphenol A and the risk of obesity a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Dose-Response*, **18**(2).

- XU X, WAN W, GARZA MA, ZHANG JQ (2018). Post-myocardial infarction exercise training beneficially regulates thyroid hormone receptor isoforms. *The Journal of Physiological Sciences*, **68**(6): 743-748.
- YANG YJ, HONG YC, OH SY, PARK MS, KIM H, LEEM JH, HA EH. (2009). Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental research*, **109**(6): 797-801.
- YE BH, SUN AP, WU TF, WENG YQ, CHEN XM. (2005). Tapes of Cyclic Water Tetramers in the Double- Helical Complex [Cd2 (bpa) 2Cl4]· 6 H2O.
- YE X, KUKLENYIK Z, NEEDHAM LL, CALAFAT AM (2005). Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2, 5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction–high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, **383**(4): 638-644.
- YE Y, TANG Y, XIONG Y, FENG L, LI X (2019). Bisphenol A exposure alters placentation and causes preeclampsia- like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2. *The FASEB Journal*, **33**(2): 2732-2742.
- YEH HC, DUNCAN BB, SCHMIDT MI, WANG NY, BRANCATI FL (2010). Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of internal medicine*, **152**(1): 10-17.
- YOU A (2015). Dietary guidelines for Americans. *US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture*.
- YUAN J, KONG Y, OMMATI MM, TANG Z, LI H, LI L, WANG J (2019). Bisphenol A-induced apoptosis, oxidative stress and DNA damage in cultured rhesus monkey embryo renal epithelial Marc-145 cells. *Chemosphere*, **234**: 682-689.
- ZHANG F, WAN Q, CAO H, TANG L, LI D, LU Q, TONG N (2018). Identical anthropometric characteristics of impaired fasting glucose combined with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes: anthropometric indicators to predict hyperglycaemia in a community-based prospective cohort study in southwest China. *BMJ open*, **8**(5).
- ZHANG Y, SANTOSA A, WANG N, WANG W, NG N, ZHAO Q, ZHAO G (2019). Prevalence and the association of body mass index and other risk factors with prediabetes and type 2 diabetes among 50,867 adults in China and Sweden: a cross-sectional study. *Diabetes Therapy*, **10**(6): 2061-2077.
- ZHAO S, KANOSKI SE, YAN J, GRILL HJ, HAYES MR (2012). Hindbrain leptin and glucagon-like-peptide-1 receptor signaling interact to suppress food intake in an additive manner. *International journal of obesity*, **36**(12): 1522-1528.
- ZHENG Y, LEY SH, HU FB (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**(2): 88-98.
- ZHU S, WANG L, SU A, ZHANG H (2017). Dispersive liquid–liquid microextraction of phenolic compounds from vegetable oils using a magnetic ionic liquid. *Journal of separation science*, **40**(15): 3130-3137.
- ZIMMET PZ, MAGLIANO DJ, HERMAN WH, SHAW JE (2014). Diabetes: a 21st century challenge. *The lancet Diabetes & endocrinology*, **2**(1): 56-64.
- ZIMMERS SM, BROWNE EP, O'KEEFE PW, ANDERTON DL, KRAMER L, RECKHOW DA, ARCARO KF (2014). Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of US women using a sensitive LC/MS/MS method. *Chemosphere*, **104**: 237-243.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Raporu



T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Kurulu Başkanlığı

08 Şubat 2021

Sayı : 56786525-050.04.04 / 32003
Konu : Etik Kurul Kararı Hakkında

Sayın Mediha YALÇIN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İlgi: 30/11/2020 tarihli başvurunuz.

"Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan Ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeyinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi ile ilgili olarak Ankara Üniversitesi Etik Kurulunun 29/01/2021 tarihli toplantısında alınan 02/18 sayılı kararın bir örneği ilişikte gönderilmektedir. Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Ercan BAYAZITLI
Rektör a.
Rektör Yardımcısı

EKLER:
Karar Örneği (1 sayfa)

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ALT ETİK KURULU
KARAR ÖRNEĞİ

Karar Tarihi :29/01/2021

Toplantı Sayısı :02

Karar Sayısı :18

18-Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans öğrencisi **Mediha Yalçın**'ın "Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan Ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeyinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi ile ilgili 30/11/2020 tarihli "İnsan Üzerinde Yapılan Klinik Dışı Araştırmalar Başvuru Formu" Etik Kurulumuzca incelenmiştir.

Yapılan görüşmeler ve incelemeler sonucunda, **Mediha Yalçın**'ın "Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan Ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeyinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi ile ilgili, COVID-19 salgını nedeniyle; çalışma takviminiz de dahil araştırmanızda oluşabilecek tüm değişikliklerin Etik Kurulumuza yazılı olarak bildirilmesi, araştırma protokolüne uyulması ve etik onay tarihinden itibaren geçerli olması koşuluyla uygulanmasının etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verildi.

ASLININ AYNIDIR
29/01/2021

Prof.Dr.Muharrem ÖZEN
Ankara Üniversitesi
Etik Kurulu Başkanı

Ek-2: Araştırma İzni



T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ - İZMİR HASTANE
MEDİHA YALÇIN



Sayı : E-90953153-604.01.02
Konu : Araştırma İzni (Mediha YALÇIN)

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi: MEDİHA YALÇIN DİLEKÇESİ'nin 22/02/2021 tarihli dilekçesi.

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Mediha YALÇIN'ın "Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Alan ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A Düzeylerinin Değerlendirilmesi " konulu araştırmasıyla ilgili evrakları incelenmiş olup, çalışmanın hizmeti aksatmayacak şekilde ve araştırmaya katılımın gönüllülük esasına dayalı olması koşuluyla, Ödemiş Devlet Hastanesi'nde yürütülmesi Müdürlüğümüzce uygun görülmüştür.

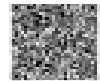
Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Op.Dr. Anıl ESEN
Başkan

Ek: Başvuru İzin formu

Dağıtım:
Ankara Üniversitesi Rektörlüğü (sağlık Bilimleri Enstitüsü)
İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.



Ek-3: Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmanın adı: Tip 2 Diabetes Mellitus (Şeker Hastalığı) Tanısı Alan ve Prediyabeti Olan Bireylerde Diyetle Alınan Bisfenol A (Besin Ambalajlamada Kullanılan Bir Madde) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sayın gönüllü,

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında planlanmış olan yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmanızı istiyoruz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir.

Çalışmanın amacı, diyetle alınan bisfenol A (besin ambalajlamada kullanılan bir madde) ile obezite (şişmanlık) ve tip 2 diabetes mellitus (şeker hastalığı) arasındaki olası ilişkiyi saptamaktır. Çalışmada size sosyodemografik özellikleriniz, beslenme alışkanlıklarınız, günlük aktivite durumunuz ve biyokimyasal bulgularınız ile ilgili çeşitli sorular sorulacaktır ve antropometrik ölçüleriniz alınacaktır. Ortalama anket süresi 15 dakikadır.

Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, size ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığımı kanısındayım. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Katılımcının adı ve soyadı

Tarih / İmza

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda iletişim kurabilirsiniz.

Mediha YALÇIN

Araştırmacının adı ve soyadı

Tarih / İmza

Ek-4: Anket Formu

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE PREDİYABETİ OLAN BİREYLERDE DİYETLE ALINAN BİSFENOL A DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tarih:

Anket No:

A.Genel Özellikler

1. Cinsiyet 1. Erkek 2. Kadın 2. Yaş:..... (Doğum Tarihi/....../19..)
3. Çalışma durumu: 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor
4. Mesleğiniz nedir? 1. Memur 2. İşçi 3. Emekli 4. Ev hanımı 5. Diğer.....
5. Eğitim Durumu: 1. Okuryazar değil/Okuryazar 2. İlkokul
3. Ortaokul 4. Lise 5. Lisans/Lisansüstü
6. İkamet ettiğiniz yer sanayi bölgesine yakın mı? 1. Hayır 2. Evet
7. Mesleğiniz gereği kimyasallara maruz kalıyor musunuz? 1. Hayır 2. Evet
8. Soru 7'ye cevabınız 'EVET' ise; mesleğiniz gereği hangi kimyasallara maruz kalıyorsunuz?
1. Madenler (kurşun, cıva, arsenik, talyum...) 2. Solventler (alkoller, ketonlar, petrol ürünleri)
3. Gazlar ve Buharlar (amonyak, kükürtlü hidrojen) 4. Asit ve Alkaliler
5. Boyalar 6. Pestisitler 7. Plastik Maddeler (Bisfenol A, vinil klorür, kloropen)
9. Sigara kullanıyor musunuz? 1. Hayır 2. Evet miktar/sıklık 3. Bıraktım
10. Alkol kullanıyor musunuz? 1. Hayır 2. Evet miktar/sıklık 3. Bıraktım
11. Fiziksel aktivite yapıyor musunuz? (haftada 3 defa en az 30 dakika) 1. Hayır 2. Evet
12. Cevabınız "evet" ise fiziksel aktivitenizi nerede yapıyorsunuz? 1. Kapalı ortamda 2. Açık havada

B. Sağlık Durumuna İlişkin Bilgiler

13. İlk kez diyabet hastalığı tanısını ne zaman aldınız? (yıl)
14. Kaç yıldır diyabet hastasıınız?
15. İlk kez prediyabet tanısını ne zaman aldınız? (yıl)
16. Diyabet hastalığı dışında doktor tarafından tanı almış herhangi bir sağlık sorunuz var mı?
1. Hayır 2. Evet (1. Şişmanlık 2. Kalp-damar hastalıkları 3. Hipertansiyon
4. Üriner sistem hastalıkları 5. Diğer Endokrin hastalıklar 6. Diğer.....)
17. Hastalığınız ile ilgili herhangi bir diyet uyguluyor musunuz? 1. Hayır 2. Evet.....
18. Diyabet hastalığınız için ilaç kullanıyor musunuz? 1. Hayır 2. Evet.....
19. Diyabet hastalığınız için insülin kullanıyor musunuz? 1. Hayır 2. Evet.....
20. Yakın dönemde herhangi bir diş tedavisi gördünüz mü?

1. Hayır 2. Evet (1. Diş dolgusu 2. İmplant 3. Diş temizliği 4. Kanal tedavisi 5. Diğer.....)

C. Mutfakta Günlük Hayatta Kullanılan Materyaller Hakkında Bilgi

21. Mutfakta suyu ısıtmak için hangi aleti kullanıyorsunuz?

1. Çelik çaydanlık 2. Çelik ısıtıcı 3. Plastik ısıtıcı

22. Besinleri ne tür saklama kaplarında muhafaza ediyorsunuz?

1. Cam 2. Plastik 3. Özel plastik 4. Çelik 5. Emaye 6. Diğer.....

23. Türk kahvesini pişirirken ne tür cezve kullanıyorsunuz?

1. Çelik cezve 2. Bakır cezve 3. Cam cezve 4. Plastik Elektrikli Cezve 5. Metal Elektrikli Cezve

24. Evinizde yemek yerken ne tür çatal-bıçak-kaşık kullanıyorsunuz? 1. Metal 2. Plastik

25. Evinizde sıvı gıdaları tüketirken ne tür bardak kullanıyorsunuz?

1. Cam 2. Metal 3. Plastik 4. Kağıt

26. Turşu, salça gibi besinlerinizi ne tür kaplarda muhafaza ediyorsunuz?

1. Metal 2. Plastik 3. Cam 4. Seramik 5. Toprak

27. Besinleri keserken ne tür kesme yüzeyi kullanıyorsunuz?

	1. Plastik	2. Cam	3. Tahta	4. Diğer (Açıklayınız)
Et-tavuk-balık				
Taze sebze-meyve				
Ekmek				

28. Besinleri pişirirken karıştırmak, tutmak, toplamak için ne tür kepçe, maşa, spatül kullanıyorsunuz? (Birden fazla cevap verilebilir.)

1. Metal 2. Tahta 3. Silikon 4. Plastik 5. Hepsi 6. Diğer.....

29. Evde içme suyunuz genellikle ne tür bir saklama kabında bulunuyor?

1. Plastik 2. Cam 3. Toprak

30. Hamur işi pişirirken ne tür kalıp kullanıyorsunuz? (Birden fazla cevap verilebilir)

1. Teflon 2. Silikon 3. Plastik 4. Cam 5. Alüminyum 6. Diğer.....

31. Evde besinleri ısıtırken hangi araçları kullanıyorsunuz? (Birden fazla cevap verilebilir).

1. Mikrodalga 2. Ocak 3. Fırın 4. Hepsi 5. Diğer.....

32. Evde pişirdiğiniz besinleri ısıtırken genellikle hangi kap içinde ısıtıyorsunuz?

1. Cam 2. Çelik 3. Teflon 4. Alüminyum 5. Porselen 6. Diğer.....

D. Beslenme Durumuna İlişkin Bilgiler

33. Günde kaç öğün tüketirsiniz? Ana Öğün Sayısı..... Ara Öğün Sayısı.....
34. Dışarıda ne sıklıkla yemek yersiniz? 1. Ayda 2. Haftada 3. Günde.....
35. Fast food ne sıklıkla tüketirsiniz? 1. Ayda 2. Haftada..... 3. Günde.....
36. Aşağıdaki ifadelerden size uygun olanı işaretleyiniz.

Ifade	1.Hayır	2.Evet	3.Bazen
1. Evde yemeklerinizi kendiniz mi yaparsınız?			
2. Evde veya dışarıda hazır-paketli yemek tüketiyor musunuz?			
3. Evde veya dışarıda konserve (ton balığı, et, çorba, mısır, bezelye, nohut, fasulye vs.) besin tüketiyor musunuz?			
4. Evde veya dışarıda Asya stili Nodlle veya Pirinç tüketiyor musunuz?			
5. Evde veya dışarıda teneke kutuda içecek (kola, fanta, bira) tüketiyor musunuz?			

E. Satın Almada Tercih Edilen Ambalaj Türleri

37. Evinizde kullandığınız içme suyunun ambalajı genellikle hangi materyalden oluşmaktadır?
1. Damacana 2. Cam Damacana 3. Mushuk (Çeşme)
4. Bidon (Kaynak/Hayrat Çeşmesi) 5. Pet şişe (5 lt/10lt) 6. Arıtılmış su
38. Aşağıdaki içecekleri satın alırken genellikle hangi tür ambalajlı olanları tercih ediyorsunuz?

	1.Cam şişe	2.Tetrapak kutu	3. Plastik şişe	4. Teneke kutu	5. Satın almam
1. Süt					
2. Ayrar					
3. Kefir					
4. Soda					
5. Gazlı içecek					
6. Meyve suyu					
7. Diğer					

39. Aşağıdaki yiyecekleri satın alırken hangi tür ambalajlı olanları tercih ediyorsunuz?

	1.Cam kavanoz	2. Plastik	3.Teneke kutu	4.Toprak kap	5. Satın almam
1. Turşu					
2. Salça					
3. Yoğurt					
4. Sıvı yağ					
5. Diğer					

F. Besin Tüketim Sıklığı Miktarı

YİYECEKLER	Her gün	Haftada 3-5 kez	Haftada 1-3 kez	15 Günde 1	Ayda 1 kez	Ayda 1'den az	Hiç	Ölçü	Miktar	SATIN ALMA	
										Açık	Paket türü
SÜT VE ÜRÜNLERİ											
Süt											
Ayran											
Dondurma											
Yoğurt											
Peynir											
Kefir											
Krema vb ürünler											
ET VE ÜRÜNLERİ											
Kırmızı et (işlenmemiş)											
İşlenmiş Kırmızı et											
Tavuk Eti											
Tavuk Döner											
Tavuk Salam/Jambon											
Hindi											
Av etleri											
Balık											
YUMURTA											
KURUBAKLAGİLLER											
SEBZELER											
MEYVELER											
Turunçgiller											
Diğer taze meyveler (kabuklu/kabuksuz belirtiniz)											
Kurutulmuş Meyveler											
Dondurulmuş Meyveler											
YAGLI TOHURLAR											
Zeytin (Siyah-Yeşil)											
Ceviz, fındık, badem, fıstık											
Ayçiçek, kabak çekirdeği											
Diğer çerezler											
EKMEK VE TAHILLAR											
Ekmek ve Türleri											
Pirinç											
Bulgur											
Tarhana											
Makarna, erişte...											
Bisküvi, kraker...											
Unlu Mamüller											
Kahvaltılık Tahıl Ürünleri											

G. 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı Formu

Öğünler (Saat)	Tüketilen Besinler/ Yemekler	Besinler veya yemeklerin hazırlanma aşamasında içine konanlar	Ölçü	Miktar
SABAH				
KUŞLUK				
ÖĞLE				
İKİNDİ				
AKŞAM				
GECE				

H.Biyokimyasal Bulgular

OGTT	
Açlık plazma kan glukozu (mg/dL)	
HbA1C	
HOMA-IR	
Trigliserit (mg/dL)	
Total kolesterol (mg/dL)	
LDL-K (mg/dL)	
HDL-K (mg/dL)	
Sistolik/diastolik kan basıncı (mmHg)	

I. Antropometrik Ölçümler

Vücut Ağırlığı	kg	Bel çevresi	cm	Boyun çevresi	cm
Boy uzunluğu	cm	Kalça çevresi	cm	BKİ	kg/m ²

**Ek-5: İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nın Kabul
Ettiği Referans Değerler**

Biyokimyasal Bulgular	Referans Değerler
Açlık plazma kan glukozu (mg/dL)	70-100
Total kolesterol (mg/dL)	120-200
Trigliserit (mg/dL)	35-150
HDL-kolesterol (mg/dL)	50-90
LDL-kolesterol (mg/dL)	0-130



Ek-6: Besinlerin Ortalama Bisfenol A Konsantrasyonları (µ/kg) (EFSA, 2015)

Food category (FoodEx level I) and type of packaging (canned or non-canned)	Literature				Call for data				All					
	n ^(a)	MB ^(b)	% LOD/LOQ ^(c)	Maximum	n ^(a)	MB ^(b)	% LOD/LOQ ^(c)	Maximum	n ^(a)	LB ^(d)	MB ^(b)	UB ^(e)	% LOD/LOQ ^(c)	Maximum
Canned														
Grains and grain-based products	1	67.4	0	67.4	18	34.9	0	47.5	19	36.6	36.6	36.6	0	67.4
Vegetables and vegetable products	50	26.0	40	116	73	21.7	18	100	123	22.9	23.5	24.0	27	116
Legumes, nuts and oilseeds	2	86	0	103	18	28.8	33	137	20	32.6	34.6	36.6	30	137
Fruit and fruit products	7	15.9	0	24.4	14	12.2	21	107	21	13.1	13.4	13.7	14	107
Meat and meat products	31	14.7	39	51.1	16	64.2	38	203	47	27.7	31.5	35.4	45	203
Fish and other seafood	107	39.5	20	169	67	33.0	33	198	174	34.7	37.0	39.2	27	198
Milk and dairy products	19	2.6	63	15.2	3	19.8	0	35.9	22	4.4	4.9	5.5	55	35.9
Sugar and confectionery	1	0.2	0	0.2	–	–	–	–	1	0.2	0.2	0.2	0	0.2
Fruit and vegetable juices	5	2.7	0	4.7	–	–	–	–	5	2.7	2.7	2.7	0	4.7
Non-alcoholic beverages	54	0.5	26	8.1	11	0.5	27	1.5	65	0.5	0.5	0.5	26	8.1
Alcoholic beverages ^(f)	18	0.9	17	4.7	49	0.8	35	4.5	67	0.7	0.8	0.8	30	4.7
Drinking water (bottled and tap)	1	0	100	0	10	0-0	100	0	11	0.0	0.0	0.0	100	0
Herbs, spices and condiments	–	–	–	–	2	41.4	0	82.1	2	41.4	41.4	41.4	0	82.1
Food for infants and small children ^(g)	10	0.3	70	2.2	–	–	–	–	10	0.3	0.3	0.3	70	2.2
Products for special nutritional use ^(h)	14	1.2	36	4.8	–	–	–	–	14	1.2	1.2	1.2	36	4.8
Composite food	6	25.9	17	73.1	25	39.6	20	110	31	34.6	37.0	39.3	19	110
Snacks, desserts and other foods	1	52.0	0	52.0	–	–	–	–	1	52.0	52.0	52.0	0	52.0
Non-canned														
Grains and grain-based products	1	0.9	0	0.9	95	1.0	43	11.9	96	0.8	1.0	1.1	43	11.9
Vegetables and vegetable products	4	0.4	0	1.0	201	1.2	34	5.3	205	1.2	1.2	1.3	33	5.3
Starchy roots and tubers	–	–	–	–	45	0.7	16	2.6	45	0.6	0.7	0.7	16	2.6
Legumes, nuts and tubers	–	–	–	–	5	0.2	60	0.5	5	0.1	0.2	0.3	60	0.5

Food category (FoodEx level 1) and type of packaging (canned or non-canned)	Literature				Call for data				All					
	n ^(a)	MB ^(b)	% ≤LOD/LOQ ^(c)	Maximum	n ^(a)	MB ^(b)	% ≤LOD/LOQ ^(c)	Maximum	n ^(a)	LB ^(d)	MB ^(b)	UB ^(e)	% ≤LOD/LOQ ^(c)	Maximum
Fruit and fruit products	3	0.5	0	1.3	85	0.3	73	2.1	88	0.2	0.3	0.4	71	2.1
Meat and meat products	1	0.9	0	0.9	191	9.5	5	395	192	9.4	9.4	9.5	5	395
Fish and other seafood	8	1.9	75	11.2	68	8.1	2	97.9	76	7.4	7.4	7.4	11	97.9
Milk and dairy products	1	2.6	100	–	151	0.3	52	6.1	152	0.2	0.3	0.4	52	6.1
Eggs and egg products	–	–	–	–	15	0.9	20	4.5	15	0.8	0.9	0.9	20	4.5
Sugar and confectionery	1	0.3	0	0.3	19	0.5	42	2.6	20	0.5	0.5	0.6	40	2.6
Animal and vegetable fats and oils	–	–	–	–	26	0.5	46	1.4	26	0.3	0.5	0.7	46	1.4
Fruit and vegetable juices	2	0.01	100	–	14	0.8	71	6.0	16	0.4	0.7	0.9	75	6.0
Non-alcoholic beverages	1	0.01	100	–	72	0.2	64	1.7	73	0.1	0.2	0.2	64	1.7
Alcoholic beverages	59	0.5	22	2.1	35	0.5	71	1.6	94	0.4	0.5	0.6	40	2.1
Drinking water (bottled and tap)	159	0.2	90	4.4	460	0.2	84	4.5	619	0.2	0.2	0.2	84	4.5
Herbs, spices and condiments	2	0.3	0	0.3	17	1.3	71	2.5	19	0.2	1.2	2.2	63	2.5
Food for infants and small children	1	0.9	100	–	–	–	–	–	1	0.0	0.9	1.7	100	–
Composite food	3	0.3	0	0.4	107	2.4	13	25.8	110	2.3	2.4	2.4	13	25.8
Snacks, desserts and other foods	–	–	–	–	31	0.4	68	0.4	31	0.1	0.4	0.7	68	0.4

(a): n, number of samples.

(b): MB, average (middle bound) BPA concentration (assigning the value for LOD/2 or LOQ/2 when LOD or LOQ is reported).

(c): UB, average (upper bound) BPA concentration (assigning the value for LOD or LOQ when LOD or LOQ is reported).

(d): LB, average (lower bound) BPA concentration (assigning the value 0 when LOD or LOQ is reported).

(e): % < LOD/LOQ: percentage of samples below limit of detection/limit of quantification. No significant difference between LB and UB BPA mean concentration owing to the relatively low LODs or LOQs.

(f): Food categories at FoodEx level 1 have been used.