

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZİTE TANILI HASTALARDA İDRARDA BİSFENOL A
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet BEYTEKİN

DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİCEK

ŞANLIURFA

2020

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZİTE TANILI HASTALARDA İDRARDA BİSFENOL A
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet BEYTEKİN

DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİCEK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 15.03.2019 tarih ve 19090 protokol numarası ile desteklenmiştir/~~desteklenmemiştir~~.

ŞANLIURFA

2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Ahmet BEYTEKİN'in hazırladığı "Obezite Tanılı Hastalarda İdrarda Bisfenol A Düzeyinin İncelenmesi" başlıklı çalışması 20/03/2020 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN

Doç. Dr. Doğan KÖSE

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. İbrahim Hakan BUCAK
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 26/03/2020 tarih ve 2020/14/8 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

Dekan Vekili

ONAY

26/03/2020

DEKAN



TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Dr. Öğr. Üys. Ahmet Güzelççek'e teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Mustafa Çalık, Prof. Dr. M. Emin Boleken, Doç. Dr. Doğan Köse, Dr. Öğr. Üys. Abdullah Solmaz, Dr. Öğr. Üys. Hüseyin Gümüş, Dr. Öğr. Üys. Halil Kazanasmaz, Dr. Öğr. Üys. Nurgül Ataş, Dr. Öğr. Üys. Özkan İlhan, Dr. Öğr. Üys. Meryem Karaca, Uzm. Dr. Meltem Bor, Uzm. Dr.Abit Demir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocam Dr. Öğr. Üys. Adnan Kirit ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya ABD çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Klinikteki çalışmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

İhtisas yapmamda önemli teşviki ve büyük emeği olan Acil uzm. Dr. Abdullah Bilge'ye, dört yıllık asistanlık sürecimde hastahane içinde ve dışında tüm zorlu ve güzel anılarımın ortağı Genel Cerrahi Ast. Dr. Fırat Erkmen'e, pediatriye beraber başlayıp beraber bitirdiğimiz, beraber sırtlayıp beraber göğüslediğimiz hiçbir günümde yalnız bırakmayan değerli meslektaşım ve yoldaşım Pediatri Ast. Dr. Özlem Uğur' a sonsuz teşekkür ederim.

Başta bugünlere gelmemde güvenini ve gölgesini esirgemeyen babama, sevgisi, ilgisi ve emeği bütün çocuklarına yeten anneme, abilerim, ablalarım, kardeşlerim, yeğenlerim ve kocaman ailemin tüm bireyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzmanlık tezimi hiçbir koşulda ödün vermediği kendine özgü yaşam tarzı, hiçe saydığı toplumsal normları, bitmek bilmeyen hayat enerjisi, samimi gülüşü ve duygusal bağı ile +1 farkla bana ilham kaynağı olan kardeşim sevgili Sidar Baran Beytekin'e atfediyorum.

Dr. Ahmet BEYTEKİN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezite	4
2.1.1. Obezitenin Tanımlaması	4
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması	6
2.1.3.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre	6
2.1.3.2. Etiyolojide Rol Alan Faktörlere Göre	7
2.1.3.2.1. Primer Obezite (Ekzojen Obezite)	7
2.1.3.2.2. Sekonder Obezite (Endojen Obezite)	7
2.1.3.3. Obezitenin Başlama Yaşına Göre	9
2.1.4. Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri	9
2.1.4.1. Sosyodemografik Faktörler	9
2.1.4.1.1. Obezitede Yaş Faktörü	9
2.1.4.1.2. Obezitede Cinsiyet Faktörü	9
2.1.4.1.3. Obezitede Etnik Köken Faktörü	10
2.1.4.1.4. Obezitede Sosyoekonomik Kültürel Düzey Faktörü	10
2.1.4.2. Obezitede Fiziksel Faktörler	11
2.1.4.2.1. Obezitede Mevsim Faktörü	11
2.1.4.2.2. Obezitede Bölge Faktörü	11
2.1.4.3. Obezitede Biyolojik Faktörler	11
2.1.4.3.1. Obezitede Aile Öyküsü	11
2.1.4.3.2. Obezitede Doğum Tartısı Faktörü	11
2.1.4.4. Obezitenin Gelişmesinde Etkili Olan Alışkanlıklar	12

2.1.4.4.1. Obezitede Fiziksel Aktivite Faktörü	12
2.1.4.4.2. Obezitede Beslenme Faktörü	13
2.1.4.4.3. Obezitede Televizyon Seyretme Faktörü	14
2.1.4.5. Obezitede Psikolojik Faktörler	14
2.1.5. Obezitede Tanısal Ölçüm Yöntemleri	15
2.1.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçülmesi Yöntemi	16
2.1.5.1.1. Sualtı Tartısı ile Vücut Dansitesinin Hesaplanması Yöntemi	16
2.1.5.1.2. Toplam Vücut Suyunun İzotop Dilusyonu ile Saptanması Yöntemi	16
2.1.5.1.3 Toplam Vücut Potasyumunun Ölçülmesi Yöntemi	16
2.1.5.1.4. Nötron Aktivasyon Yöntemi	17
2.1.5.1.5. Vücudun Biyoelektriksel İletkenliğinin Saptanması, Biyoelektrik İmpedans Analizi Yöntemi	17
2.1.5.1.6. Bilgisayarlı Tomografi Yöntemi	18
2.1.5.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi	18
2.1.5.1.8. Dual Enerji X-ray Absorpsiyonu (DXA) Yöntemi	18
2.1.5.1.9. Ultrasonografi (USG) Yöntemi	18
2.1.5.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü (Antropometrik Ölçümler)	19
2.1.5.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA) Ölçümü	19
2.1.5.2.2. Vücut Çevre Ölçümleri	20
2.1.5.2.3. Deri Kıvrım Kalınlıklarının Ölçümü	20
2.1.5.2.4. Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index (BMI), Quetelet İndeksi)	21
2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları	21
2.1.6.1. Obezitede Kardiyovasküler Komplikasyonlar	22
2.1.6.2. Obezitede Endokrinolojik Komplikasyonlar	23
2.1.6.2.1. Obezitede İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus (DM)	23
2.1.6.2.2. Obezitede Adrenal Bezin İşlevsel Bozuklukları	24
2.1.6.2.3 Obezitede Gonadal İşlev Bozuklukları	24
2.1.6.2.4. Obezitede Büyüme Hormonu ve IGF-1 Düzeyleri	24
2.1.6.2.5. Obezitede Tiroid Fonksiyonları	25
2.1.6.2.6. Obezitede Prolaktin Düzeyi	25
2.1.6.2.7. Obezitede Paratiroid Fonksiyonları	25
2.1.6.3. Obezitede Solunum Sistemi Komplikasyonları	25
2.1.6.4. Obezitede Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	26

2.1.6.5. Obezitede Kemik, Eklem ve Bağ Dokusu Komplkasyonları	26
2.1.6.6. Obezitede Nörolojik Komplkasyonlar	26
2.1.6.7. Obezitede Kanser Riski	27
2.1.6.8. Obezitede Psikolojik Komplkasyonlar	27
2.1.6.9. Obezlerde Akademik Problemler	28
2.1.6.10. Obezitede Dermatolojik Komplkasyonlar	28
2.1.7. Obezitenin Önlenmesi	28
2.1.8. Obezitenin Tedavisi	29
2.1.8.1. Obezitede Diyet Tedavisi	30
2.1.8.2. Obezitede Fiziksel Aktivite Tedavisi	31
2.1.8.3. Obezitede Medikal Tedavi	32
2.1.8.4. Obezitenin Cerrahi Tedavisi	32
2.1.8.5. Obezitenin Tedavisi Sürecinde Karşılaşılan Problemler	33
2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Ajanlar	34
2.2.1. Endokrin Bozucu Kimyasal Ajanlar ve Etki Mekanizması	34
2.2.2. Bisfenol A	35
2.2.2.1. Bisfenol A'nın Biyokimyasal Yapısı	36
2.2.2.2. Bisfenol A'nın Kullanım Alanları	37
2.2.2.3. Bisfenol A'nın Çevresel Yayılımı ve Çevre Kirliliği	37
2.2.2.4. Bisfenol A'nın Metabolizması ve Serum Düzeyi	38
2.2.2.5 Bisfenol A'nın İnsan Üzerindeki Etkisi ve Obeziteyle İlişkisi	39
3. MATERYAL VE METODLAR	44
3.1. Çalışma Grubu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	44
3.2. Antropometrik Ölçümler ve Değerlendirme Metodu	44
3.3. Laboratuvar Ölçümleri	45
3.4. İstatistiksel Analiz Metodu	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	66
6. KAYNAKLAR	74
7. EKLER	92
Ek-1: Etik Kurul Kararı	92
Ek-2: Turnittin Raporu	93

Tablo-1: Hasta grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları	48
Tablo-2: Kontrol grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları	50
Tablo-3: Hasta ve kontrol grubunun puan ortalamalarına göre dağılımları	51
Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun Student t testi sonucuna göre aralarındaki ilişki	53
Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucuna göre dağılımları	58
Tablo-6: Hasta grubundaki çocuklardan alınan değerlerin korelasyon katsayılarına göre Dağılımları	64
Tablo-7: Kontrol grubundaki çocuklardan alınan değerlerin korelasyon katsayılarına göre dağılımları	65

Grafik-1: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun yaşlara göre dağılımları	53
Grafik-2: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun kilolarına göre dağılımları	54
Grafik-3: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun boylarına göre dağılımları	54
Grafik-4: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun Sistolik tansiyonlarına göre dağılımları	55
Grafik-5: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun Diastolik tansiyonlarına göre dağılımları	55
Grafik-6: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun VKİ sonuçlarına göre Dağılımları	56
Grafik-7: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun bel çevrelerine göre dağılımları	56
Grafik-8: Box-plots analizine göre Hasta ve Kontrol grubunun İdrarda BPA Düzeyleri	57
Grafik-9: Hasta ve Kontrol grubunun yaşlarına göre dağılımları	58
Grafik-10: Hasta ve Kontrol grubunun kilolarına göre dağılımları	59
Grafik-11: Hasta ve Kontrol grubunun boylarına göre dağılımları	59
Grafik-12: Hasta ve Kontrol grubunun Sistolik tansiyonlarına göre dağılımları	60
Grafik-13: Hasta ve Kontrol grubunun Diastolik tansiyonlarına göre dağılımları	60
Grafik-14: Hasta ve Kontrol grubunun VKİ'lerine göre dağılımları	61
Grafik-15: Hasta ve Kontrol grubunun bel çevrelerine göre dağılımları	61
Grafik-16: Hasta ve Kontrol grubunun İdrarda BPA düzeylerine göre dağılımları	62

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Serum alkale fosfataz
BMI	: Body Mass Index
BADGE	: Bisfenol A digliserid
BPA	: Bisfenol A
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi
COSI-TUR	: Childhood Obesity Surveillance Initiative Türkiye
DDT	: Diklorodifeniltrikloroethan
BKI	: Beden kütle indeksi
DM	: Diabetes Mellitus
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual enerji X-ray absorpsiyonu
E2	: Estrojen
FAI	: Serbest androjen indeksi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
EPA	: Endokrin bozucu bileşimleri Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı
ER	: Östrojen reseptörü
GLUT-4	: Glukoz transporter tip 4
GnRH	: Gonodotrop salgılayan hormon
HBSC	: Health Behavior School Aged Children Survey
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1	: İnterselüler adhezyon molekülü-1
IGF-1	: İnsulin Like Growth Faktör-1

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinize edici hormon
MR	: Magnetik Rezonans
NHANES	: Ulusal Beslenme ve Sağlık Taramaları Çalışmaları
PKB	: Poliklorinbifenil
PPAR-alfa	: Adiponektin peroksizom proliferatör-aktivatör reseptörü-alfa
PTH	: Parathormon
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı hormon
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TOÇBİ	: Türkiye Okul Çağı Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VCAM-1	: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: World Health Organization

ÖZET

Obezite Tanılı Hastalarda İdrarda Bisfenol A Düzeyinin İncelenmesi

Dr. Ahmet BEYTEKİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Çocukluk çağı obezite çocuklukta çok sayıda hastalığa neden olmakla beraber erişkin dönemde de yaşanacak birçok sistemik hastalığa zemin oluşturmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi prevalansı olan ve gittikçe artmaya devam eden bir halk sağlığı sorunudur. Östrojenik etkiler gösteren günlük yaşantımızda kontrol edemeyeceğimiz kadar maruz kaldığımız bir endokrin bozucu ajan olan Bisfenol A dünya genelinde çok yaygın kullanılmakta ve bu kullanım gittikçe artmaktadır. Amacımız bu iki güncel sorunun birbiriyle olan ilişkisini incelemek, ülkemiz ve bölgemizdeki verileri ortaya koymak ve buna dikkat çekmektir.

Materyal ve Metod: Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran akut veya kronik hastalığı bulunmayan, sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan 4-18 yaş arası obez olan ve obez olmayan tamamen sağlıklı çocuklar arasından gönüllülük esas alınarak çalışma grubu ve kontrol grubu oluşturuldu. Her gruba 40 katılımcı dahil edildi. Tüm katılımcıların yaşları, cinsiyetleri, plastik matara kullanımı sorgulandı; boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyonları ölçüldü persentil aralıkları tespit edilerek değerlendirildi. Her katılımcıdan taze spot idrar örnekleri cam kaplara alınarak -80 °C'de çalışma anına kadar muhafaza edildi. Çalışma günü numuneler oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı ve ölçümde bisfenol A yarışmalı ELISA kiti kullanıldı. Numuneler ve kit reaktifleri hazırlanıp bisfenol A düzeyleri ölçüldü. Numune absorbansları mikropłaka okuyucuda saptandı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

Bulgular: Hasta grubunu yaş ortalaması 10,52±3,686 ay, cinsiyet dağılımı; %30'unun kız, %70'inin de erkek, kilo dağılımları; %60'ının >97 persantil, %20'sinin 90-97 persantil, %10'unun 75-90 persantil, boy dağılımları; %25'inin >97 persantil, %17,5'inin 3-10 persantil, %15'inin 75-90 persantil, %15'inin de 90-97 persantil, sistolik tansiyon dağılımları; %50'sinin <50 persantil, %37,5'inin 50-75 persantil, diastolik tansiyon dağılımları; %55'inin <50 persantil, %45'inin de 50-75 persantil, bel çevrelerinin dağılımları; %75'inin >97 persantil, %25'sinin 95-97

persantil olduğu ve plastik matara kullanımlarına bakıldığında; %75'inin kullandığı, %25'inin ise kullanmadığı saptandı.

Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $7,30 \pm 2,700$ ay, cinsiyet dağılımı; %52,5'inin erkek, %47,5'inin kız, kilo dağılımları; %30'nun 10-25 persantil, %25'inin 50-75 persantil, %22,5'inin 25-50 persantil, %22,5'inin 75-90 persantil, boy dağılımı; %32,5'inin 50-75 persantil, %20'sinin 75-90 persantil, %12,5'inin 10-25 persantil, %12,5'inin 25-50 persantil, %12,5'inin >97 persantil, sistolik tansiyon dağılımı; %72,5'inin <50 persantil, %22,5'inin 50-75 persantil %5 <50 persantil, diastolik tansiyon dağılımı; %82,5'inin <50 persantil, %17,5'inin de 50-75 persantil, bel çevresi dağılımı; %30'unun 50-75 persantil, %17,5'inin de 75-85 persantil, %12,5'inin de 25-50 persantil olduğu ve plastik matara kullanımlarına bakıldığında; %52,5'inin kullandığı, %47,5'inin ise kullanmadığı saptandı.

Hasta grubunun idrarda BPA düzeyi (836,84-6641,52) $2883,95 \pm 1626,915$ pg/ml, kontrol grubunun idrarda BPA düzeyi (572,24-4815,26) $1949,8903 \pm 1019,88952$ pg/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu idrarda BPA düzeyi pg/ml aritmetik ortalamaları eşleştirilmiş grup t testi sonucuna göre aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=3,077$; $p<0.05$). Hasta ve kontrol grubunun idrarda BPA düzeylerinin yapılan non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucunda idrarda BPA düzeyleri lehine istatistiksel açıdan $p<0.05$ seviyesinde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcılarda idrarda BPA düzeyi tespit edilebilir bazal seviyeden yüksek olduğu görüldü ve bu durum çocuklarda yaygın bir maruziyet olduğunu düşündürmektedir. Çocukluk çağı obezitesi ile idrarda BPA düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Obezite, İdrarda Bisfenol A düzeyi

ABSTRACT

Investigation Of Bisphenol A Level In Urine In Patients With Obesity

Ahmet BEYTEKİN, MD

Specialty Thesis, Department Of Pediatrics

Introduction and Objective: Although childhood obesity causes many diseases in childhood, it also provides a basis for many systemic diseases that will be experienced in adulthood. It is a public health problem that has a serious prevalence in our country and all over the World that continues to increase. Bisfenol A, which is an endocrine disrupting agent with estrogenic effects and which we are exposed to in our daily lives as much as we can not control, is very widely used worldwide and this usage is increasing. Our aim is to examine the relationship between these two current problems, to reveal the data in our country and region, and to draw attention to this.

Material and Method: A study group and a control group were established on the basis of volunteering among children who are 4-6 years of age, who are obese and non-obese, who do not have acute or chronic disease, who do not have a history of continuous drug use, who applied to Harran University Training and Research Hospital General Pediatrics outpatient clinic for any reason. 40 participants were included in each group. All participants' ages, genders, and use of plastic flasks were questioned; height, weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure were measured, percentile intervals were determined and evaluated. Fresh spot urine samples from each participant were taken in glass containers and preserved until the study time at -80 degrees Celsius. On the working day, the samples were allowed to dissolve at room temperature and bisphenol A competing ELISA kit was used for measurement. Samples and kit reagents were prepared and bisphenol A levels were measured. Sample absorbances were detected in the microplate reader. Results are expressed in pg / mL.

Results: The average age of the patient group was 10.52 ± 3.686 months, gender distribution; 30% are girls and 70% are boys, weight distributions; 60% > 97 percentile, 20% 90-97 percentile, 10% 75-90 percentile, height distributions; 25% > 97 percentile, 17.5% 3-10

percentile, 15% 75-90 percentile, 15% 90-97 percentile, systolic blood pressure distributions; <50 percentile of 50%, 50-75 percentile of 37.5%, diastolic blood pressure distributions; <50 percentile of 55%, 50-75 percentile of 45%, distributions of waist circles; 75% of > 97 percentile, 25% of 95-97 percentile and when looking at the use of plastic flasks; It was determined that 75% used and 25% did not.

The average age of the control group was 7.30 ± 2.700 months, gender distribution; 52.5% are boys, 47.5% are girls, weight distributions; 10-25 percentile of 30%, 50-75 percentile of 25%, 25-50 percentile of 22.5%, 75-90 percentile of 22.5%, height distribution; 32.5% of the 50-75 percentile, 20% of the 75-90 percentile, 12.5% of the 10-25 percentile, 12.5% of the 25-50 percentile, 12.5% of the > 97% percentiles, systolic blood pressure distribution; 72.5% of the <50 percentile, 22.5% of the 50-75 percentile 5% <50 percentile, diastolic blood pressure distribution; <50 percentile of 82.5%, 50-75 percentile of 17.5%, waist circumference distribution; 30% to 50-75 percentile, 17.5% to 75-85 percentile, 12.5% to 25-50 percentile and when looking at the use of plastic flasks; It was determined that 52.5% used and 47.5% did not use.

BPA level of the patient group in urine (836.84-6641.52) 2883.95 ± 1626.915 pg / ml, BPA level of urine in control group (572.24-4815.26) 1949.8903 ± 1019.88952 pg / ml revealed. In the patient and control group urine BPA level pg / ml arithmetic averages, the difference between arithmetic averages was found statistically significant as a result of paired group t test ($t=3,077$; $p<0.05$). As a result of the non-parametric Mann Whitney-U test of the BPA levels in the urine of the patient and control groups, a statistically significant difference was found in the urine in favor of BPA levels at the level of $p < 0.05$.

Conclusion: In all participants included in our study, BPA level in urine was found to be higher than detectable basal level, suggesting a widespread exposure in children. A strong correlation was found between childhood obesity and urinary BPA level.

Keywords: Obesity, Bisphenol A level in urine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, insan vücudunda yağların aşırı depolanması neticesinde gelişebilen ve çocuklarda ruhsal ve fiziksel problemlere sebep olan bir enerji ve metabolizma bozukluğu olarak tanımlanabilir (1, 2,3). Obezitenin prevalansı tüm dünyada, son zamanlarda başta gelişmiş ülkeler olmak üzere belirgin bir biçimde artma eğilimi gösteren ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Obezitenin prevalansındaki bu dramatik yükseliş, beraberinde önemli bazı tıbbi problemleri de meydana getirmiştir.

Obezite her yaş grubunda karşılaşılabilmekle beraber çocukluk döneminde en fazla hayatın ilk yılı, 5-6 yaşları arasında ve pubertal dönemde görülmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü 5 yaşın altındaki fazla kilolu olan çocuk sayısının dünya genelinde 22 milyona dayandığını ifade etmektedir (5). Türkiye’de farklı vilayetlerde yapılan araştırmalarda okul dönemindeki çocuklarda fazla kilolu olma oranları %4-13 iken obez çocukların oranı %9-27 olarak tespit edilmiştir (6,7).

Obezitenin ortaya çıkmasından etkili olan çok sayıda faktör tespit edilmesine karşın hala araştırılmayı bekleyen birçok etkenler de mevcuttur. Suçlanan bu faktörlerden en önemlileri; beslenme davranışları, ayaküstü beslenme, tüketilen besinlerin enerjisinin yüksek olması, yetersiz fiziksel aktivite, psikolojik duygu durumu ve stres, genetik meyil, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ve davranışsal alışkanlıklar gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) tarafından küresel bir epidemi olarak tanımlanan obezitenin çocukluk çağlarında başlamış olması ve yetişkinlik döneminde de devam etmesi durumunda mortalite ve morbiditeyi ciddi bir şekilde etkilemektedir. Bununla beraber ekonomik ve sosyal boyutları da olan bir problem olarak kabul edilmektedir. Dünyada 5 ile 17 yaşları arasındaki çocuk grubunda her 10 çocuktan birinin fazla kilolu olduğu ve bu çocukların 30-45 milyonunun ise obez olduğu raporlandırılmıştır (8).

Çocukluk döneminde ortaya çıkan obezitenin ergenlik dönemi ile sonraki erişkinlik dönemlerinde de devam ettiği ve yaşamın her döneminde morbidite ve mortaliteyi artırmaya sebep olduğu bilinmektedir. Erişkin dönemde obez olan bireylerin üçte birinin çocukluk dönemlerinde de obez oldukları gösterilmiştir. Obez çocukların yetişkin dönemlerinde yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahip olması, ergenlik dönemlerinde obez olan çocukların kalp-damar hastalıkları ve

diyabet açısından risk altında olması obeziteyi ciddi bir sağlık proplemi olarak karşımıza çıkarmaktadır (9,10).

Çocukluk dönemindeki obezitenin komplikasyonları; hipertansiyon, hiperlipidemi ve bunların dışında endokrinolojik, psikososyal, solunum ve sindirim sistemi problemleri, ortopedik ve nörolojik hastalıklar olarak sıralanabilir. Mortalite ve morbiditeyi ciddi bir şekilde etkilemekle beraber, oldukça önemli sosyoekonomik yönleri de içinde barındıran bir sorundur. Obezitenin insan sağlığı açısından taşıdığı riskler göz önünde bulundurulduğunda prevalans çalışmaları ve obeziteyi önleme teşebbüsünün erken çocukluk çağlarında başlatılması ve yürütülmesinin gerekliliği sonucu çıkmaktadır.

Baş döndürücü hızda gelişmekte ve dönüşmekte olan dünyamızda teknolojinin ilerlemesi her ne kadar yaşamımızı kolaylaştırırsa da bizi ekolojik hayattan uzaklaştırmış doğal yiyecek içecekler ve temiz havaya ulaşmayı neredeyse imkansız hale getirmiştir. Artan popülasyonun ve birey olarak artan iş temposu nedeniyle günlük yaşantımızı idame etmek için ayırabildiğimiz zamanın kısıtlılığının da etkisiyle fast food yemekler konserve yiyecekler ve ayaküstü atıştırmalık hazır yiyecekler hayatımıza girmiş durumda ve gün geçtikçe de artmaktadır. Ne yazık ki bununla beraber hayatımıza ve bedenimize daha çok yapay kimsayal madde girmektedir. Bu kimyasal maddeler endokrin bozucu olarak insan sağlığına olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Bir organizmanın ya da gelecek kuşaklarının, endokrin sistemlerinin işlevini bozarak sağlıkları üzerinde olumsuz etkilere sebep olan eksojen maddelere ya da karışımlara endokrin bozucu ajan denilmektedir (11). Endokrin bozucu ajanlar kanser, diyabet, obezite, metabolik sendrom ve infertilite gibi hastalıklara neden olmaktadır. Son senelerde bu kimyasal ajanlar çevrede sayısal ve miktar olarak oldukça artmıştır. Çok sayıda hormon ve hormon sistemlerine etki etmelerine karşın daha çok östrojen, androjen ve tiroid hormonu sistemleriyle etkileşebilen endokrin bozucu ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştır (12).

Bisfenol A polikarbonat plastiklerin üretilmesinde kullanılmakta olan, östrojen benzeri bir etki gösterebilen ve endokrin bozucu çevre kirletici ajanlar arasında yer alan bir moleküldür. Bisfenol A günümüzde çok sayıda kullanım alanı mevcut olup yiyecekler ve içecekleri saklamakta kullanılan plastik kaplarda, konserve kutuları ve uzun ömürlü süt kutularının iç yüzeylerinde, diş dolgu malzemelerinde, içtiğimiz sularda, biberon, emzik, oyuncak, giysi ve ev tozları bile bu çevresel kirletici maddenin bulunduğu kaynaklar olarak gösterilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda; bisfenol A'nın farklı dokularda enzim aktivitelerini ve metabolizmayı etkileyebileceği, bununla beraber hedef dokuda hormon reseptörlerinin sayılarında ve hormon reseptör geni aktivitelerinde farklılıklara neden olarak endokrin sistemi bozabildiği gösterilmiştir. Bisfenol A'nın çekirdek yapısı doğal estrojenin (E2) yapısına benzemektedir ve yapabildiği toksik etkileri bu benzerlik sayesinde ortaya çıkarmaktadır. Son senelerde bisfenol A'nın düşük dozlarında dahi endokrin sisteme olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bunların dışında bisfenol A'nın santral sinir sisteminde bozukluklar yapabileceği ve bağışıklık sistemi üzerinde de olumsuz etkiler yapabileceği belirtilmektedir (13). Ambalaj malzemelerinden gıda maddelerine kadar toksik ajanların migrasyonu önemli bir sağlık problemidir (14).

Bisfenol A'ya maruz kalma bütün dünyada çok yaygın olmakla beraber çok sayıda çalışma, ABD, Çin ve Kore'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede, insanların önemli bir kısmında total idrarda bisfenol A düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir (15,16). Çoğunlukla ağız yoluyla vücuda alınırken, düşük bir oranda ise cilt yoluyla ve inhalasyon yoluyla da alınır (17). Bisfenol A'nın tespiti ise genellikle idrar örneklerinde yapılmaktadır. Bunun dışında bisfenol A, amniotik sıvı, foliküler sıvı ve kord kanından da tespiti yapılabilmektedir.

Bu çalışmamızda birçok sistemik hastalıklara, psikolojik ve sosyolojik problemlere yol açan ve hayatın ilerleyen yıllarında ortaya çıkabilecek birçok hastalığa zemin hazırlayan çocukluk çağı obezite ile hazır besinlerin ambalajları, sıvı içecek kutuları gibi yollarla gittikçe daha fazla maruz kaldığımız bir endokrin bozucu ajan olan bisfenol A arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin Tanımlaması

Obezite kelime olarak latince'de "obesiteus" kelimesinden türemiş ve "yemekten dolayı" anlamına gelmektedir. İngilizcede ise; şişmanlık fazla yüklenme anlamına gelmektedir (3). Obezite çevresel ve unsurların etkileşimiyle gelişen vücudun adipoz dokusunun fazlaca birikmesiyle karakterize, psikolojik, sosyal ve tıbbi komplikasyonlarının da görülebildiği önemli işlevsel metabolik bir bozukluktur (18,19). Obezite, enerjinin vücuda alınması ve tüketilmesi arasındaki dengenin kaybolması neticesinde gelişen ve birçok etkenin içinde bulunduğu bir tablodur. Kullanılandan daha çok enerjinin alınmış olması, obezitenin en göze çarpan sebebidir (3). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ise obeziteyi "yağ dokusunda ve diğer organlarda sağlığa zarar verecek şekilde anormal ve fazla miktarda yağ depolanması" olarak tanımlamaktadır.

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünyada obezite prevalansı değişkenlik gösterse de çocuklarda aşırı kiloluluk ve obezite prevalansı 1980-2013 yılları arasında ortalama %50 oranında artmıştır. Tüm dünyada çocukların %10'unun fazla kilolu ya da obez olduğu bildirilmektedir (20).

İngiltere'de 2006 senesinde 2 ile 16 yaşları arasındaki çocuklarda obezite görülme oranının %16 olduğu saptanmıştır. Bu veriler ışığında 1987 ile 2006 yılları aralığında obezite görülme oranı 2.5 kat artmış olduğu görülmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' inde çocuk ve ergenlerde obezite oranı 1980-2000 yılları arasında yaklaşık üç kat artmıştır, 2000 ve 2006 yılları arasında %17'lik seviye göstermekle birlikte 2008 yılında bu oran %32'ye kadar yükselmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CDC) yaptığı Ulusal Beslenme ve Sağlık Taramaları Çalışmalarında (NHANES) 6 ile 11 yaşları arasındaki çocukların 2003-2004 zaman periyodunda obezitenin görülme prevalansının %19, 2005-2006 döneminde %15, 2007-2008 döneminde %20 olduğu görülmüştür (20, 21). Okul Dönemi Çocukların Sağlık Taraması'nda (Health Behavior School Aged Children Survey-HBSC) 2005-2006 dönemindeki bilgilere göre 13 ile 15 yaşları grubunda

obezite görülme prevalansı erkek çocuklar arasında %16 iken, kız çocukları arasında %12 olduğu görülmüştür (22). Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmalarda; adolesan ve çocuklarda obezite oranın yaklaşık %12 bulunmuştur (23). Türkiye de yapılan Childhood Obesity Surveillance Initiative Türkiye (COSI- TUR) 2013 verilerine göre; Türkiye genelinde ilkokulların 2.Sınıflarındaki öğrencilerde okulda yürütülmüştür ve 163 okulun kentsel (%75,5), 53 okulun ise kırsal (%24,5) bölgelerde bulunduğu tespit edilmiştir. Araştırma esnasında 2.541 tanesi kız öğrenci ve 2.560 tanesi erkek öğrenci olmak üzere toplam 5101 öğrenciye ulaşılmışlardır. Yaşları 7 ile 9 yaş aralığında olan öğrenciler değerlendirilmeye alındığında; öğrencilerden 4952 tanesinden 410 kişinin obez olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki veriler ışığında %8,3 obezite oranıyla önemli bir halk sağlığı problemini göz önüne çıkarmaktadır (24). Bundan tam 3 yıl sonra Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan COSI-TUR 2016 çalışma sonucuna göre ise ilkokul ikinci sınıftaki çocukların VKİ-Z Skoruna baktığımızda; %9,9'unun obez, %14,6'sının fazla tartılı, %74'ünün normal kilolu ve %1,5'inin ise zayıf olduğu görülmüştür. COSI'nin 2013 çalışmasında ise obez olma %8,3 ve fazla tartılı olma da %14,2 olarak tespit edilmiştir (24). 3 yıl içerisinde gözlenen %1,6 lık artış sorunun önemine dikkat çekmektedir. Bizim ülkemizde de obezitenin süratli bir şekilde yayıldığı görülmektedir. İlköğretim dönemi çocuklar arasında (6 ile 10 yaşları arasında) beslenme ile fiziksel aktivite davranışları ve obezite ile malnütrisyon durumlarının tespit edilmesi amacıyla Sağlık Bakanlığı'na yapılan "Türkiye Okul Çağı Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi"(TOÇBİ)" programında çocuklardan %6,5'i obez, %14,3'ü fazla tartılı, %7,9'u zayıf, %1,3'ü de çok zayıf olduğu tespit edilmiştir (26).

2008 yılında, WHO raporu, tüm dünyada 5 yaş altında 22 milyon obez çocuk bulunduğunu ve bunların %75'inin düşük ve orta gelir düzeyene sahip ülkelerde olduğunu bildirilmiştir (25). Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa'da bir bölgede 2010 senesinde yaptığı bir çalışmada okul dönemi çocuklardan neredeyse %40'nın kilolarının normalden fazla olduğu, %15'inin ise obez olduğu görülmüştür. Avrupa Bölgesi Çocukluk Dönemi Obezite Taraması (2008) sonucuna göre fazla tartılı olma oranı erkek çocuklar içerisinde %19,3-%49,0; kız çocuklar arasında %18,4-%42,5 görülüyorken, obez olma oranı erkek çocuklar arasında %6-%26,6; kız çocukları arasında %4,6-%17,3 olduğu görülmüştür (27). Avrupa Bölgesi Çocukluk Dönemi Obezite Taraması (2009-2010) sonuçları artış eğiliminin devam etmekte olduğunu yansıtmaktadır. Fazla tartılı olma prevalansı erkek çocuklar arasında %18-%57; kız çocuklar arasında %18-%50 aralığında değiştiği görülürken, obez olma prevalansı erkek çocuklar arasında %6-%31; kız çocuklar arasında %5-%21 olduğu görülmüştür (28).

2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması

Adipoz dokunun vücuttaki dağılımına ve anatomik özelliklerine göre, obezitenin başladığı yaşa göre, obezitenin etiolojisinde rol alan etkenlere göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bunlardan en sık kullanılanı ise etiyojik sınıflandırmadır (29,30).

2.1.3.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

İlk yağ hücresi anne rahminde 1'inci haftada ortaya çıkar ve 25'inci haftadan doğuma kadar yavaşlayarak devam eder. Sağlıklı term bir yenidoğan bebeğin vücudundaki yağ dokusu bebeğin toplam ağırlığının %14'ü kadardır. Aynı oran 10 yaşına kadar erkeklerde vücut ağırlığının %23'ünü kızlarda %28'ini oluşturur (31).

Vücuttaki adipoz doku adiposit hücrelerinin sayılarıyla ve ebatları ile alakalıdır. Adipositlerin sayısı vücuda giren kalori ile ilişkili olarak özellikle anne karnındaki dönemde ve doğumdan sonraki ilk iki yılda artma yönündedir. Bu artış adölesan döneme kadar devam etmekte ancak adipositlerin sayısal artış hızları yaş ilerledikçe azalır. Obezite tanısını süt çocuğu olduğu dönemde alan obez çocukların yağ hücreleri hacimsel olarak artmış ve yağ hücresi sayılarının obez olmayan çocuklardan fazla olduğu tespit edilmiştir. İlerleyen yaşlarda başlamış olan obezitenin yağ hücresi sayılarında önemli bir farklılığa sebep olmadığı var sayılır. Özetle obezite çocukluk çağı ya da ergenlik döneminde başlarsa yağ hücresi sayısı normalden 3-5 kat daha fazla artmaktadır (31).

Erkeklerde yağ dokusu daha çok abdominal bölgede depolanmaktadır ve bu durum android tip ya da erkek tipi yağ dağılımı olarak isimlendirilir. Ayrıca vücutta yağ toplanmasının temel bölgesi omentum ve karın duvarı olduğu durumlarda üst vücut obezitesi veya elma tipi obezite olarak da isimlendirilir.

Kadınlarda ise yağ dağılımı daha çok kalça ve basen bölgesinde depolanmaya meyillidir ve yağın gluteal bölge ve karın bölgesinde toplanması jinekoid obezite, alt vücut obezitesi veya armut tipi obezite olarak isimlendirilir. Çocuk ve ergen yaş grubunda da santral yağ birikimi ile giden tipteki (abdominal obezite) obeziteyle anormal glukoz-insulin homeostazı arasındaki ilişki görülmüştür.

Vücutta topikal yağ dağılımının incelenmesi ve ekstremitelerde cilt kıvrım kalınlığı ölçülerek ya da bel ve kalça çevresi ölçümü yapıp çıkan sonuçlar oranlanarak belirlenebilir (32). Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme ile karın ve omental yağ miktarı ölçülmesi ile ilgili çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalarda kadınlar ve erkekler arasında bariz farklılıklar olduğu görülmüştür (33).

2.1.3.2. Etiyolojide Rol Alan Faktörlere Göre

2.1.3.2.1. Primer Obezite (Ekzojen Obezite)

Obez çocukların önemli bir kesiminde altta yatan tıbbi bir sorun tespit edilememektedir ve bu obezite grubu, ekzojen obezite, primer obezite ya da basit obezite diye adlandırılır. Bu grup içerisindeki obez çocukların büyük bir kısmında semptom görülmemektedir. Az bir kesiminde erken yorulma, nefes almakta zorluk yaşama, kollarda ve bacaklarda ağrı gibi şikayetleri vardır. İştahları, çoğunlukla yerindedir; fakat anormal bir şekilde artış da görülmez. Beslenme öykülerinde fazla oranda şeker, şeker içeren gıdalar, yağ içeren gıdalar ve hazır gıdalar tüketmekte oldukları görülür. Genellikle et ürünlerini, sosis, hamburger ya da diğer hazır gıdalar formunda tüketmektedirler (30). Aile özellikleri dahil olmak üzere, çocuğun beslenme şekli, egzersiz alışkanlıkları ve diğer çevresel etkenler eksojen obezitesinin gelişmesinde etkilidir (34).

2.1.3.2.2. Sekonder Obezite (Endojen Obezite)

Ekseriyetle altta yatan patolojik bir sebep vardır. Bu çocukların obezite etiyojilerinde çoğunlukla hormonal ya da genetik bir neden yatmaktadır. Primer obeziteden farklı olarak boy kısalığı, yağ toplanmasının tipik bir şekilde gövdede görülmesi, idrarda serbest kortizol atılımı artışı ve kortizolün diurnal ritminin bozulmuş olması önemli parametrelerdir.

Endojen obeziteye neden olan durumlar;

A. Genetik Sendromlar

- Prader-Willi Sendromu
- Carpenter Sendromu
- Alström Sendromu

- Beckwith-Wideman Sendromu
- Down Sendromu
- Laurence-Moon-Biedl Sendrom
- Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu
- Cohen Sendromu

B. Endokrin Sebebler

- Polikistik over sendromu
- Psödohipoparateridizm
- Cushing Sendromu
- Hiperinsülinizm
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hipogonadizm eşlik ettiği sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu)
- Hipotiroidizm

C. Hipotalamik Bozuklukların Neden Olduğu Durumlar

- Hipotalamik infiltrasyon (lösemi, histiyositoz)
- Fröhlich Sendromu
- Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)
- Travma
- Tümörler (kraniofaringioma)

D. Obeziteye Neden Olan İlaçlar

- Siproheptadin
- Antitiroid ilaçlar
- Östrojen, progesteron
- Lityum
- Glukokortikoidler
- Trisiklikantidepresanlar
- Fenotiazin, sodyum valproat

2.1.3.3. Obezitenin Başlama Yaşına Göre

Obezitenin başladığı yaşa göre de sınıflandırma yapılabilir. 4 ile 16 yaşları arasında başlayan obezite çocukluk çağında başlayan obezite, 16 yaş ve üzeri dönemlerde başlayan obezite ise erişkin dönemde başlayan obezite olarak adlandırılabilir.

2.1.4. Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri

2.1.4.1. Sosyodemografik Faktörler

2.1.4.1.1. Obezitede Yaş Faktörü

Çocuklarda bazı dönemler obezite yönünden özellikle riskli olarak gösterilmektedir. Birinci risk dönemi bebeklik dönemi olup, 6-12 ay arasında, ikinci riskli dönem ise 4-6 yaş aralığı dönemi ve üçüncü riskli dönem de puberte dönemindedir. 6-12 ay arası süt çocuklarında ortaya çıkan obezite; daha sonraki dönemler için obezite riski bakımından önem arz etmektedir. Bu yaş grubundaki bebekler sonraki dönemlere göre daha az hareketli oldukları için vucuttaki yağ miktarları nisbeten artar. Beden yağ dokusu 6-8 yaş aralığında en düşük seviyelerine yaklaşır ve ardından tekrar artış dönemine girdiği görülür. Bu periyoda erken giren çocuklarda obezite riskinin diğer çocuklara oranla yüksek olduğu ispatlanmıştır. Puberte dönemi ise üçüncü riskli dönemdir. Bu dönemde erkeklerde yağ dokusu azalış gösterirken kızlarda artma eğilimindedir. Bununla birlikte yağ dokusu kızlarda kalçada toplanırken, erkeklerde gövdede ve göbek bölgesinde yerleşim gösterir. Gövde yağlanması metabolik olarak aktif olduğundan kardiyovasküler problemler, hiperlipidemi, glikoz intoleransı, hipertansiyon gelişimi açısından risk daha fazladır. Ergenlik çağındaki kızlarda obezitenin neden olduğu morbidite problemleri erkek çocuklardan daha fazla oranda görülmektedir. Obez ergen kız çocuklarının ve erkek ergen çocukların, yetişkin dönemdeki morbidite oranlarının, obezitesi olmayan ergenlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (35).

2.1.4.1.2. Obezitede Cinsiyet Faktörü

Obezite hem kadınlarda hem de erkeklerde görülmekle beraber kadınlarda erkekelere nazaren daha fazla görülmektedir. Kadınlarda birim vücut ağırlığı başına düşen yağ miktarı erkeklerinkinden

daha çok olduğu görülmektedir. Bu durum hamilelik ve doğumlarla ilişkili olmakla beraber östrojenin adipoz dokuyu artırma etkisi ile de ilişkili olabilir (36). Araştırmalar, fazla tartılı olma ve obezitenin ilkokul çağındaki çocuklar arasında ve pubertal dönemde cinsiyete bağılı değişkenlik gösterdiğini, fazla kilolu olma ve obezitenin kız çocuklarında erkek çocuklara oranla daha fazla görüldüğünü göstermiştir (37). Ancak Türkiye’de yapılan son antropometrik ölçümlere göre; obezite oranı erkek çocuklarda kızlara oranla daha fazla bulunmakla birlikte istatistiksel değeri belirtilmemiştir (24).

2.1.4.1.3. Obezitede Etnik Köken Faktörü

Farklı etnik kökenler arasında net olarak tespit edilemeyen büyüklükte değişkenlikler olduğu saptanmıştır. Bazı etnik kökene mahsup insanların (mesela, Aborijinler, Hispanikler ve Güney Asyalılar), çocukluk çağlarında obeziteye daha meyilli oldukları görülmektedir. Bizim ülkemizde obezitenin prevalansı daha çok yüksek ve orta sınıf sosyoekonomik düzeydeki kişilerde arttığı gözlemlenmektedir (38).

2.1.4.1.4 Obezitede Sosyoekonomik Kültürel Düzey Faktörü

Obezite gelişiminde ailenin eğitim düzeyi ve gelir durumu önemli risk faktörleridir. Ailelerin gelir seviyeleri ile obezitenin ortaya çıkma oranı arasındaki ilişki yaş, ırk ve cinsiyet gibi etkenler ile farklılık gösterdiği için bu konuda çeşitli yayınlar bulunmaktadır (39). Araştırmaların bir bölümünde yüksek sosyoekonomik düzeyi olduğunda bir kısmında ise düşük sosyoekonomik düzeyi olduğunda obezite görülme oranının artmakta olduğunu yansıtmaktadır. Obezitenin gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik kesimde daha fazla görülüyor olması bu grupta beslenme ve sağlıkla alakalı bilgiye ulaşma eksikliğinin daha fazla olmasına, fiziksel aktivite yetersizliği, yüksek kalorili besinlerin ucuz olması ile ilişkilendirilmektedir (40). Ülkemizdeki duruma baktığımızda obezite sıklığı yüksek ve orta düzey sosyoekonomik durumları olan ailelerde daha fazla tespit edilmektedir (41). Bunun nedeni olarak da gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslenilmesine bağlanmaktadır. Dengeli ve yeterli beslenemilme alışkanlıkları olmayan bilhassa okul dönemindeki çocukların ve gençlerin yağ ve şeker içerikleri açısından zengin, hızlı hazır yemek benzeri gıdalarla beslenmeye meyillerinin daha fazla olduğu görülmektedir (42). Betonlaşma, çevre yapılaşmasının artması ve yoğun trafik gibi kentleşmenin getirdiği olumsuzluklar, çocuğun ev dışında geçirdiği zamanı azaltmıştır. Bu sebepten ötürü obezite büyük şehirlerde yaşayan çocuklarda daha fazla görülmektedir.

2.1.4.2. Obezitede Fiziksel Faktörler

2.1.4.2.1. Obezitede Mevsim Faktörü

Obezitenin gelişmesinde mevsim önemli bir risk faktörüdür. Vücutta yağ dokusu hem yüksek enerjili hem ısı kaybını minimize ettiği için soğuk mevsimler obezite gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Sonbahar ve kış aylarında obezite prevalansında artış saptanmıştır (43).

2.1.4.2.2. Obezitede Bölge Faktörü

Belli besinlere ve obeziteyi artıran hazır yiyeceklere ulaşılabilirliğin değişmesi açısından yaşanan bölge obezite gelişmesinde bir risk faktörüdür. Kent merkezlerinde kırsal bölgelere göre obezitenin daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (43).

2.1.4.3. Obezitede Biyolojik Faktörler

2.1.4.3.1. Obezitede Aile Öyküsü

Ailede obezite öyküsünün olması obezite gelişmesi için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Çocuklar için yeme genellikle sosyal bir durumdur, aileyi, akranlarını ve diğer insanları gözlemleyerek kendi yeme davranışlarını ve tercihlerini oluştururlar. 500 çocuğu kapsayan yaklaşık ve 40 yıl süren bir çalışmanın sonucuna göre erişkin bireylerin vücut ağırlığının temel belirleyici etkeni ailede obezite öyküsünün bulunması ve ergenlik dönemindeki fazla kilolardır (44).

2.1.4.3.2. Obezitede Doğum Tartısı Faktörü

Doğum ağırlıkları düşük olan bebeklerde, yaşamın ilk iki yılında büyüme atağının normalden fazla olması sebebiyle çocukluk çağında ve daha ileriki yaşlarda obez olma ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin daha fazla olduğu gösterilmektedir. Locard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de 5 yaşındaki obez çocuklar için doğum tartısı predispozan bir etken olduğu gösterilmiştir (45).

2.1.4.4. Obezitenin Gelişmesinde Etkili Olan Alışkanlıklar

2.1.4.4.1. Obezitede Fiziksel Aktivite Faktörü

Sedanter yaşam biçimi çocukluk çağı obezitesi gelişme riskini arttıran sebeplerden biridir (46, 47). Fiziksel aktivitenin yeteri kadar olmaması obezitenin en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmesiyle beraber, uygun teknik donanım ile ölçülebilen fiziksel aktiviteye yönelik longitudinal araştırmalar yeterli değildir. Büyük şehirlerde yüksek apartman evlerde yaşıyor olma, oyun alanlarının yetersiz olması, okullarda alınan fazla bilgi yükü ve ağır ödevler, seçme imtihanlarına hazırlanma, uzun süre televizyon seyretmek ve bilgisayar kullanmanın da çocukların fiziksel aktivitelerini kısıtladığı gösterilmektedir (48).

Fiziksel aktivite ve enerji tüketilmesi arasındaki ilişki obezitenin gelişmesinde önemli rol oynar (49,50). Yetersiz aktivite, obeziteye sebep olduğu görülmekte, obezite de yine yetersiz aktiviteye yol açmak suretiyle kısır bir döngü oluşturmaktadır. Okula yayan gitmek varken okul servisi ile gitmek, merdiven çıkmak varken asansörü kullanmak, kentleşme nedeniyle çocukların oyun oynayacağı park alanlarının yeterli olmayışı ve okullarda beden eğitimi derslerinin az olması fiziksel aktiviteyi azaltmakta ve obezitenin gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Televizyon seyretme sedanter yaşam biçimi ve izleme sırasında yeme eyleminin gelişmesi sebebi ile obezitenin gelişme riskini arttıran bir etkidir (51).

Yakın dönemlerde yapılan araştırmalara göre, çocukluk dönemi ve pubertal dönemde televizyon seyretmenin erken yetişkinlik çağında fazla kilo olma, kardiyolojik hastalıklarda artış, serum kolesterol düzeyinin artması ve sigara içimi ile alakalı olduğu tespit edilmiştir. Çocukluk çağı obezite gelişme oranı, günde 4 saatten daha uzun süre televizyon seyreden çocuklarda, 1 saat veya 1 saatten daha az süre televizyon seyreden çocuklarla kıyaslandığında çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (51). Televizyonlarda gösterilen reklamlar, çocukların tükettiği yiyeceklerin niteliğini ve niceliğini tesiri altına almakta, obezitenin gelişmesine yol açan uygun olmayan diyet alışkanlıklarına sebep olmaktadır. Çocukların televizyon izleme süreleri sırasında ana beslenme öğünleri dışında ara öğünlerde de beslendikleri çokça farkedilmektedir. Yakın zamanlarda televizyon seyirciliği ve tüketme paterni ile alakalı çok sayıda çalışma yürütülmüştür (52).

Yapılan bir çalışma gösteriyor ki hafta sonları çocuklar ihtiyaç duyduğu günlük enerji miktarının dörtte birinden fazlasını, hafta içinde ise yaklaşık %20'sini televizyon izlerken almaktadır (53). Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı 1000 kişiyi kapsayan bir araştırmada ise hafta içindeki günlerde 2 saatten daha çok televizyon seyretmenin %17 daha çok kiloluluk, %15 form düşüklüğü, %15 serum kolesterollerinin düzeylerinde artış ve %17 sigara kullanmaktan sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Goldberg ve ark. televizyon seyreden çocukların hiç reklam seyretmeyen çocuklardan daha çok karbonhidratlı gıdalarla beslenmeyi tercih ettiklerini gözlemlemiştir (54). Bununla beraber böyle reklamlara maruz kalmanın, çocukların enerji içeriği daha çok ve besin değeri daha az olan gıdaları tercih ettiklerini arttırdığı görülmektedir (55,56).

Mevcut çalışmalar ışığında çeşitli sebeplerden dolayı, çocukluk çağı obez grubundaki çocuklarda, erişkinlerde olduğu gibi sedanter yaşam tarzına meyilini arttırmakta olduğu tespit edilmiştir (57).

2.1.4.4.2. Obezitede Beslenme Faktörü

Kalorisi yüksek doymamış yağlardan zengin besinlerin tüketilmesi ve karbonhidrat içeriği yüksek besinlerle beslenme obezite sıklığının artışındaki risk faktörleridir (58).

Anne karnındaki dönemden itibaren çocukluk dönemindeki besin alım miktarı ve şekli, hayatın ilerleyen dönemlerinin beslenme alışkanlıklarına tesir etmektedir. Süt çocukluğu döneminde karışık beslenme veya formül mama ile beslenme obez olma ihtimalini artırırken, anne sütüyle besleniyor olmak obez olmaya karşı koruyucu bir etki göstermektedir (59). Her ağladıktan sonra beslenme ile susturma, tatlı ve unlu besinlerin verilmesi ve zamanından önce ek gıdalara başlanması obezite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Beslenme düzeni ve öğünlerin sıklığı da obeziteye etki eden önemli bir etkidir. Bir günde üç defa ya da daha fazla öğünde beslenen ve öğünlerinde düzenli beslenen şahıslarda günde bir defa ya da iki defa düzensiz beslenen kişilere göre daha az sıklıkta obeziteye rastlandığı görülmektedir. Öğün sayısındaki azalma ile serum lipit düzeyini ve insülin düzeyini artırmaktadır. Maffei ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma da obez çocukların bilhassa hayvansal kökenli yağ ve proteinleri çok fazla tükettikleri tespit edilmiştir. Ayrıca beslenmedeki yağ oranı ile vücudun yağ oranı arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir, bu durum da yağların termogenetik etkilerinin düşük olmasına bağlanmıştır. Oral yolla alınan karbohidratların %25'i,

proteinlerin %8'i ve yağların %3'ü termogenezde rol almaktadır. Bununla birlikte alınan proteinlerin Insulin Like Growth Faktör-1'i (IGF-1) ve insülini arttırarak yağ depolanmasında artış ve matür adipositlerin proliferasyonuna neden oldukları saptanmıştır (57). Yanlış beslenme alışkanlıkları da obeziteye sebep olabilir. Yaşamın ilk senelerindeki beslenme biçimi, çocuğun daha sonraki hayatındaki beslenme alışkanlığını belirler.

Genelde dışarıdan kantin yiyecekleri ile beslenen evde kahvaltı yapmayan çocuklarda obezite oranı oldukça yüksektir. Tüketilen besinlerdeki yüksek kalori bulunması, yüksek şeker ve yağ oranının yanı sıra, düşük posa içermesi ve lifsiz olmaları ile obezite gelişmesine katkıda bulunur. Yüksek şeker ihtiva eden besinler plazma insulini arttırmak suretiyle, insuline bağlı lipogenez ve buna bağlı olarak vücut yağ miktarında artmaya neden olmaktadır (57).

2.1.4.4.3. Obezitede Televizyon Seyretme Faktörü

Obezite gelişmesinde iyi bilinen çevresel faktörlerden biri de televizyon seyretmedir. Televizyon izlerken geçirilen sürenin miktarı, çocukluk ve pubertal dönemdeki obezite prevalansı ile doğrudan ilişkilidir (58, 60).

Televizyon seyredirken fiziksel aktivitenin olmaması sebebiyle enerji harcanmasındaki azalma, atıştırma alışkanlıklarındaki artış ve televizyon reklamları aracılığıyla özendirilen enerjisi yüksek yiyeceklere karşı yeme dürtüsünde artış oluşturmaktadır. Roberts'ın ABD'de yaptığı bir çalışmaya göre 2 ile 7 yaşları arasındaki çocukların %32'sinin 8 ile 13 yaşları arasındaki çocukların %65'inin ve 14 ile 18 yaşları arasındaki çocukların da %65'inin yatak odaların televizyon bulunduğu ortaya çıkarmıştır. Bunun üzerine Amerikan Pediatri Cemiyeti çocuk doktorlarına ve anne-babalara yönelik bir bildiriye bulunmuştur (61).

2.1.4.5. Obezitede Psikolojik Faktörler

Çocuklarda psikolojik problemler neticesinde iştahsızlık görülebileceği gibi, fazla yeme şeklinde tepkiyle de karşılaşılabilir. Stresin hipotalamus hipofiz böbreküstü bezi aksiste ve kortizol üretmekte etkisinin olduğunun ve obezitenin etiolojisinde rol oynayabileceği ile ilgili bulgular mevcuttur (62). Aile içi sorunlar, arkadaşlar arası problemler, okul başarısının düşük olması kişinin ruh

yapısını etkilemek suretiyle beslenme bozukluğuna sebep olmaktadır. Öfke duymak, korkmak veya endişe içerisinde olmak benzeri uyarıcı durumlara en fazla gelişen cevap iştahsızlıkken, bazı insanların daha çok yemek şeklinde tepki gösterdikleri iddia edilmektedir. Yeme eylemi, duygusal durumu modifiye etmekte; mesela anksiyeteyi azaltma gibi etkisi bulunmaktadır. Bu sebeple fazla yemek yeme, bir bastırma tepkisi veya aktivasyon ve stresle alakalı içsel etkenlerden ortaya çıkan belirtiler ve doğal açlıkta ortaya çıkan belirtilerdeki karışıklık neticesi düşünülebiyecek, edinilmiş bir davranış biçimidir (63). Hatta obezitenin kendisi bile çocuklarda psikolojik durumu bozma suretiyle özellikle adölesan dönemde arkadaş edinme de zorlanma, grup aktivitelerine katılamama, geri durma, kendi içine kapanma benzeri psikolojik bozukluklara sebep olur ve böylece kısır döngü meydana gelmektedir. Zihinsel geriliği olan çocuklar arasında obezite sıklığı daha fazladır (64,65). Bazı çalışmalar ciddi obezitesi olan kişilerde, depresyon ve yeme bozukluğu arasında ilişki olduğu ve kadınlarda intihar oranlarını arttırdığı göstermiştir (66,67).

Psikoanalitik kurama göre aşırı yemek yeme, psikolojik-seksüel gelişimin oral dönemindeki fiksasyon sonucu ortaya çıktığı öne sürölmektedir. Yemek yeme davranışı, parmak emmek benzeri oral faaliyetler erken bebeklik döneminde yakınlık ve sevgi göstermenin eşdeğerindedir. Daha ileriki hayatta sevgi ve güvende olma durumuna olan açlık doyurulmaz ise bunun yerine obur olmak geçmektedir. Hayat stresli üzüntölüyse birey duygusal açlığı doyumak üzere yiyecekleri kullanmaktadır (68). Doğrusu fazla yeme anksiyete ve depresyonla uyumsuz başa çıkma tepkisi şeklinde de görölebilmektedir. Obez kişilerin fazla yemek yeme yoluyla anksiyete ve depresyonla baş etmeyi öğrenmeleri ve bu kişilerin edilgen karakterleri, bağımlı olma özellikleri bu bireyleri başa çıkma yeteneklerini geliştirmek için alternatif üretmekten geri bıraktığı düşünölmektedir.

Bütün bunlara ilaveten epidemiyolojik araştırmalar, süt çocukluğu, çocuklukta ve adölesan dönemindeki uyku periyodlarının kısa tutulması da obezitenin ortaya çıkması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (69,70).

2.1.5. Obezitede Tanısal Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirmede vücudun yağ dokusunun ve yağsız dokunun belirlenmesi ve oranlanması çok önemlidir. İnsan vücudundaki yağ dokusunun ölçölmesi için kullanılan direkt ve indirekt metodlar mevcuttur.

2.1.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçülmesi Yöntemi

İnsan vücudundaki yağ dokusunun direkt olarak ölçülmesine olanak sağlayan yöntemlerin kullanılması bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın bir şekilde klinik uygulama alanına girememiştir. Obezite çok görülen bir problem olduğundan dolayı değerlendirilmesinde kullanılacak yöntemin pahalı olmayan, güvenilir, kolayca tekrarlanabilmesi uygundur. İnsan vücudundaki yağ dokusunun direkt ölçülmesi birkaç farklı metotla yapılabilir. Bunlar; Sualtı tartmayla vücut dansite hesaplama, toplam vücut sıvısının izotop dilüsyonu yöntemiyle tespit edilmesi, vücudun toplam potasyum miktarının ölçümü, nötron aktivasyonu yöntemiyle biyoelektriksel iletkenliğin tespit edilmesi, bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemi, MR, dual enerji X-ray absorpsiyonu (DXA) ve ultrasonografi (USG) vücut yağının ölçülmesini mümkün kılan yöntemlerdir.

2.1.5.1.1. Sualtı Tartısı ile Vücut Dansitesinin Hesaplanması Yöntemi

“Altın standart” olarak kabul edilen bu yöntem, dansiteleri farklı olan yağ içermeyen doku ile yağ dokusu su altı tartılması ile belirlenir. Fakat bunun uygulanışı bazı hastalarda, bilhassa çocuklarda güçtür.

2.1.5.1.2. Toplam Vücut Suyunun İzotop Dilüsyonu ile Saptanması Yöntemi

İzotop dilüsyonu metodu ile 2 ya da 3 değerlikli hidrojen izotopları kullanılması yoluyla toplam vücut sıvısı tespit edilmektedir. Hesaplamada yağ içermeyen dokuların kitlesindeki su oranı sabit olarak (%72) kabul edilip uygulanır. Vücut yağ miktarı tayini vücudun toplam ağırlığından hesaplanan yağsız vücut kitlesinin çıkarılması ile yapılır. İskeletin ağırlığı da göz önünde bulundurulur. Bu yöntem ile yağ içermeyen dokuda %72'den fazla su bulduran durumlarda (gebelere, ödemli olgular ve çocuklar) vücudun yağ oranı daha düşük hesaplanır.

2.1.5.1.3 Toplam Vücut Potasyumunun Ölçülmesi Yöntemi

Potasyum, vücudun yağ içermeyen dokularında bulunduğu için vücut potasyumunun değeri yağ içermeyen doku kitlesi hakkında yol gösterir. İzotop dilüsyonu K-42 kullanılmasıyla ya da K-40 kullanılıp bütün vücut taraması yoluyla ölçüm gerçekleştirilebilir. İntraselüler sıvılardaki potasyum

düzeyi sabit kabul edilip hesaplama yapılır. Fakat bu değerin kişiden kişiye farklılık gösterdiği bilinmektedir.

2.1.5.1.4. Nötron Aktivasyon Yöntemi

Nötron aktivasyon tekniği ile ölçüm yapılması planlanan bireyin hidrojeni ölçülmek üzere trityum enjeksiyonu yapılır, daha sonra birey gama radyasyonu ile maruz kalması sağlanır. Yansımakta olan karışık radyasyon spektrumu ölçülerek incelenip azot (vücuttaki proteinin ölçülmesi için), hidrojen (vücuttaki suyun ölçülmesi için), karbon (vücuttaki yağın ölçülmesi için) ve kalsiyum (kemik mineralinin ölçülmesi için) tayin edilmektedir. Bütün incelenen elementler için gerekli olan total radyasyon dozu bir kardiyoyanjiyogramdaki ölçülen radyasyon dozunun ortalama altı kat fazla olması ve kullanılan materyal ve gereçlerin teminindeki güçlükler bu tekniğin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebepten ötürü bu yöntemin uygulanması tercih edilmemektedir.

2.1.5.1.5. Vücudun Biyoelektriksel İletkenliğinin Saptanması, Biyoelektrik İmpedans Analizi Yöntemi

Biyoelektrik impedans analizi yöntemi ağırsız bir yöntemdir ve temel olarak yağ içermeyen doku kitlesi ile yağ doku arasındaki elektriksel iletkenlik farkı esasına dayanan metottur. Kişinin metal ayak plaklarının üstünde çıplak ayak ile durması sağlanır. Oldukça düşük voltaj yüklü elektrik akımı sırasıyla bir bacadan diğerine yollar. Yağlı dokunun elektrik iletkenliği çok az olduğu için elektrik akımına karşı direncin ölçülmesi yöntemiyle vücudun yağ miktarı hesaplanır. Bu ölçüm metodunda \pm % 3 hata oranı mevcuttur. Ölçümde hata olmaması için;

- 1- 12 saat öncesinden egzersiz yapılmamalıdır.
- 2- Ölçüm yapılmadan 4 saat öncesinde yeme ve içmeye ara verilmelidir.
- 3- Testi yapmadan önce mesane tam olarak boşaltılmalıdır.
- 4- Diüretik ilaç kullanılmamalıdır.
- 5- 48 saat önceden alkol kullanılmamalıdır

2.1.5.1.6. Bilgisayarlı Tomografi Yöntemi

Bilgisayarlı tomografi yardımıyla ile x-ray radyasyonu kullanılarak ve 1 cm kesitler alınıp bütün vücut taranabilir. Yüksek doz radyasyon ve pahalı olması bu yöntemin dezavantajıdır.

2.1.5.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi

Manyetik rezonans görüntüleme yönteminde kişi yüksek dozda manyetik bir alana yerleştirilir ve radyasyon frekanslarına maruz kalması sağlanır. Sinyalin şiddeti, analiz edilen kişinin dokularındaki suyun ve yağ dokusunun derişim ve gevşeme karakterlerinin farklı olması aracılığıyla belirlenir. MR cihazına ulaşabilme imkanlarının yeterli olmaması, yüksek maliyet gerektirmesi ve inceleme için fazlaca zaman harcanması sebebiyle çok tercih edilmemektedir.

2.1.5.1.8. Dual Enerji X-ray Absorpsiyonu (DXA) Yöntemi

Dual enerji taşıyan X ışınları absorpsiyometri metodu ile doğrusal olarak düşük enerji taşıyan X ışınları kullanılmasıyla 5 ve 20 dakika arası değişen zaman aralığında bütün vücut taranmaktadır. İki gamma ışınlarının vücutun dokuları tarafınca tutulmaları neticesinde vücutun yağlı dokusu, yağ içermeyen vücut dokuları ve vücutun toplam kemik- mineral seviyesi tespit edilebilmektedir. Düşük doz radyasyon kullanılması nedeniyle bebekler ve çocuklar gibi çeşitli yaş gruplarında kullanılabilir. Vücut bileşimi tespitinde en güvenilir metodlardan biridir.

2.1.5.1.9. Ultrasonografi (USG) Yöntemi

Ultrasonografi metodu yüksek frekanslı ses dalgasının insan vücutuna yollanarak, farklı dokuların yüzeylerinin yansımaları saptanıp değerlendirilmesi esasıyla uygulanan bir methodur. Sesin absorbe etme frekansı, dokuların absorbe etme katsayıları ve dokunun kalınlığı ile birebir doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Cihazın çalışmasının maliyeti düşük olması, bireyin sağlığına yan etkilerde bulunmaması yöntemin avantajları olarak görülmektedir. Fakat bu metodu kullanacak bireyin özel eğitim almış olması gereksinimi, bireyin bilgi, beceri ve deneyim durumu ile hata payının farklılık gösteriyor olması, bu yöntemin için dezavantaj olarak değerlendirilmektedir.

Obezite sık görülen bir problem olduğundan dolayı değerlendirilmesinde kullanılacak yöntemin ucuz, güvenilir, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabiliyor olması daha uygun olacaktır. Vücuttaki yağın direkt ölçülmesine imkan sağlayan bu metodların kullanılması bilimsel araştırmalarla sınırlanmış, yaygın olarak klinik uygulamaya girememiştir. Obezitede direkt ölçülme metodları sık kullanımlarında pratik olmadığı gibi ve ekonomik de değildir, birçoğunun çocuk yaş grublarında kullanılması uygun değildir (71,72).

2.1.5.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü (Antropometrik Ölçümler)

Antropometrik ölçüm yöntemleri beslenme durumlarının tespit edilmesinde, vücudun proteinini ve yağ depolarını yansıtması sebebiyle önemlidir. Bir tek ölçüm (yaşa göre kilo, yaşa göre boy uzunlukları benzeri) ya da boy uzunlukları ve kiloları, deri kıvrım kalınlıkları ya da çevre ölçülmesiyle beraber kullanılmak suretiyle değerlendirilmeye alınmaktadır (73). Antropometrik ölçümlerin kolay uygulanabilir, hızlı yapılması, pratik ve ucuz olmalarından dolayı fazla kiloluluk ve obezite tanısında sıkça kullanılmaktadırlar. Bunlar içinden en sık kullanılanları boya göre kilo (rölatif ağırlık), çevre ölçülmesi, cilt kıvrım kalınlıklarının ölçümü ve beden kitle indeksidir (Quetelet index)

2.1.5.2.1 Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA) Ölçümü

Çocukları obezite nedeniyle değerlendirmek için genellikle boy ölçüleri dikkate alınır ve çocuğun kilosu ideal kilo ile karşılaştırılır. İdeal ağırlık belirlenirken her ülke ve topluluk için kendi standart ortalamaları kullanılması gerekir. Cinsiyete ve yaşa göre düzenlenen boy uzunluğu ve kilolarını içeren hazır tablolardan faydalanarak çocukların boyları yaşlarına göre ideal boyları bulunmaktadır. Boylarının 50. Persentil değerinde olduğu uzunluklar yaşlarının 50. Persentil değerindeki kiloları o çocukların ideal ağırlıkları olarak kabul edilmektedir. Çocukların tartılan mevcut ağırlıklarının çocukların ideal ağırlıklarına oranlanması yoluyla rölatif ağırlık bulunmaktadır. Rölatif ağırlıklarının % 120'den yüksek olmaları obezite açısından tanı kriteri olarak kabul görmektedir. Bu kriterin boyları kısa olan çocuklar için kullanılması uygun değildir.

$$\text{Rölatif Ağırlık} = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

2.1.5.2.2. Vücut Çevre Ölçümleri

Vücut çevre ölçümleri vücudun dansitesini, yağ içermeyen vücut dokuları, yağ dokusu kitlesini, tüm vücudun protein kitlesini ve enerji stoklarını göstermektedir. En fazla üst bel çevresi, orta kol çevresi, kalça çevresi, baldır ve uyluk çevre ölçüleri kullanılmaktadır. Kalça, bel çevresi ölçüleri ve bel/kalça oranları vücudun yağ dağılımlarını göstermekte yol gösteren iyi parametreler olarak kabul edilmektedir ve kalp damar hastalıkları riskini belirlerken diğer ölçümlere göre daha anlamlı görülmektedir (74). Bel/ kalça oranının artması abdominal obeziteyi (android) düşündürmektedir. Yetişkinlerde bu oranın 0.8'den büyük olması android obezite lehinedir. Çocuklarda bu oran kız çocuklarında 0.73, erkek çocuklarda 0.71 olarak saptanmıştır (75). BMI sabit kalacak olsa da, bel/kalça oranının olumlu bir farklılık göstermesi risk durumunun azalmasını sağlayabilmektedir. Çünkü yağ dokunun dağılım bölgesi şişmanlığın derecesiyle bile bağımsız olduğu görülür. Bel/kalça çevreleri oranı yüksek olup üst bölgede obez olan hastalarda diabetes mellitus, koroner kalp hastalıkları ve hipertansiyon daha sık görülür (74).

Bel/kalça çevreleri oranı ülkelere göre, yaşama şekline ve kültürel özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir (76,77). Bu sebeple toplumların kendine özgü eğrilerini kullanmaları gerekmektedir.

2.1.5.2.3. Deri Kıvrım Kalınlıklarının Ölçümü

Obez hastalarda yağ dokusunun bir kısmı deri altında toplanmaktadır. Vücudun deri altındaki yağlı dokunun belirlenmesi amacıyla deri kıvrımları kalınlığı ölçülerine bakılır. Deri kıvrımları kalınlığı kaliper olarak isimlendirilen özel bir aletle değerlendirilmesi yapılır. En çok kullanılan kaliperler "Harpender" ve "Lange" kaliperlerdir. Aletin iki ucu arasına deri kıvrımları tutuşturulur ve kalınlıkları göstergeden okunup değerlendirilir. En fazla suprailiyak, triseps kası, biceps kası ve subskapular bölgelerin ölçümlerine bakılır. Yaşa bağlı belirlenmiş persentillere eğrilerine göre 85. persentilin üzeri olan ölçümleri fazla kilolu, 95. Persentilden daha yüksek olanlar ise obez olarak değerlendirilmeye alınmaktadır. Fakat bu metod deneyim gerektirmekte ve ayrıca uygulanımı da zordur. Sıklıkla kullanılmakta olan triseps deri kıvrımı ölçülmesidir. Çocuk yaşlarda grublarda triseps kası deri kıvrımı ile obezitenin derecelendirilmesi arasında yakın bir ilişkinin var olduğu bilinmektedir. Deri altında birikmiş yağ dokusu ile vücudun diğer bütün yağı arasında %70-80 oranında korelasyon

vardır. Cinsiyete, yaşa ve etnik köken açısından farklılık gösteren deri altı kıvrımları ölçümleri ile BMI arasındaki korelasyon oldukça yüksektir.

2.1.5.2.4. Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index (BMI), Quetelet İndeksi)

Obezitenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmakta olan en pratik ve hala en çok kabul görmekte olan yöntem BMI olarak kabul görmektedir.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2(\text{m})}$$

BMI çocukluk yaş grubunda cinsiyete ve yaşa bağlı farklılık göstermektedir. Cinsiyete ve yaşa göre BMI persentilleri belirlenmiştir. BMI değeri 95. Persentilinden yüksek olan kişiler obez olarak değerlendirilir. Fakat bu tanımlama persentillerin belirlendiği toplum için özgüdür ve genele uygulamak için çok uygun olmamaktadır. Örnek verecek olursak şişmanlık oranının % 25'lerde olduğu Amerika'daki çocukların 82'inci persentil değeri, Brezilya'daki çocuklar için hazırlanan eğride yaklaşık 95'inci persentilleri değeri ve İngiltere'deki çocukların neredeyse 90'ıncı persentilleri değeri ile denk gelmektedir. Bu nedenle dört kıtanın (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarının ölçülerinden elde edilen veriler birleştirilmiş 2 ile 18 yaşları arasındaki uluslararası BMI değeri elde edilmeden sonra şişmanlık tanımlaması için bu ölçülerin kullanılabiliceği bildirilmiştir. Türkiye'de bazı merkezler tarafından 0 ile 9 yaşları, 6 ile 16 yaşları ve 6 ile 18 yaşları arasında okul çocukları BMI grafipleri çıkartılmıştır.

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obez olma durumunun kendisi mortalite ve morbidite gelişmesinde başlı başına bir risk faktörü olmaktadır (78). Obezite sadece estetik bir problem değil, aynı zamanda kronik hastalıklara zemin hazırlayan bir faktördür (79). Her sene neredeyse 300.000 kişinin obezitenin neden olduğu kronik hastalıklar sebebiyle ölmüş olduğu raporlanmaktadır (80).

Obezitenin ciddiyeti arttıkça ve süresi uzadıkça komplikasyonlarının daha sık ve daha erken görüldüğü bilinmektedir. Bu durum da çocukluk dönemi obezitenin önemini ve tedavi edilme gerekliliğini arttırmaktadır. Sonuç olarak obezitenin komplikasyonlarını önleyebilmek için risk faktörlerinin çok iyi bilinip kavranması ve teşhisini erken koymak gerekir. Obez çocuk ve ergenlerde ortaya çıkan tıbbi problemler; endokrin sistem, kas-iskelet sistemi, kalp damar, obstetrik, solunum sistemi ve bağışıklık sistemlerini içermektedir (81).

2.1.6.1. Obezitede Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar için obez olmak çok önemli risk faktörlerindedir (82). Erişkin dönemdeki obezitenin sebep olduğu kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının kökeni çocukluk dönemine kadar uzanmaktadır. Bilhassa adölesan dönemde kazanılmış obezitenin, erişkin dönemdeki obezitenin ciddi bir belirleyicisi olup erişkin yaşta koroner kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği benzeri kalp hastalıklarının neden olduğu mortalitenin artmasından sorumlu olduğu gösterilmektedir (83). Son senelerde yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda çocukluk çağı ve ergenlik dönemindeki kardiyovasküler risk faktörleri için beş major neden ileri sürülmüştür: Bunlar Azalmış dansitesi yüksek olan lipoprotein (HDL) ve artmış dansitesi düşük olan lipoprotein (LDL) kolesterol seviyeleri, hipertansiyon, sigara kullanmadaki artış, azalmış fiziksel aktivite ve obezite olarak belirtilmiştir (84). Yapılan çalışmalardan bazıları çocukluk çağı ve ergenlik döneminde obez olan bireylerin kardiyovasküler risk faktörlerinden birini taşıdığını göstermişlerdir. Bu riskler şunlardır; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, obstrüktif uyku apnesi, ateroskleroz ve dislipidemi (85). Yapılan otopsi çalışmaları koroner aterosklerozun çocukluk dönemlerinde başladığını ve bunun nedeni olarak da özellikle yüksek serum total kolesterol ve LDL, dansitesi çok düşük olan lipoprotein (VLDL) ile azalmış HDL seviyeleri ile alakalı olduğunu belirtmiştir. Obez çocukların, obez olmayan çocuklara oranla total kolesterol seviyelerinin 2-4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksek seviyenin erişkin dönemde koroner arterlerdeki yağlı çizgilenmeyle, aort ve koroner arterlerdeki kalsifikasyonlarla alakalı olduğu söylenmektedir (86). Çocuklarda hipertansiyon, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basınçlarının düzeyinin cinsiyete ve yaşa bağlı olarak 95. persentilden yüksek olduğu durum şeklinde tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyonun klinik değerlendirilmesi komitesinin bir milyondan fazla bir topluluk üstünde yaptığı bir araştırmada kilonun fazla oluşu çocuk ve yetişkinlerde hipertansiyon görülme sıklığını %50 arttırdığını belirtmiştir (84). Hipertansif olduğu belirlenen çocukların %60'ında cinsiyete, yaşa ve boya göre hesaplanan kilolarının

%120'den yüksek olduğu görülmüştür (87). Hipertansiyonun obezlerde gelişmesinin insülin direnci, sempatik sinir sistemi aktivitesi ve katekolaminler, artmış aldosteron seviyesi, tuz kullanımına aşırı duyarlılık ve hemodinamik bozukluklar gibi farklı mekanizmaların neden olabileceği öne sürülmüştür (88).

2.1.6.2. Obezitede Endokrinolojik Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Obezitede İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus (DM)

İnsülin direnci olması ve hiperinsulinemi tablosunun da eşlik etmesi, obezitenin neden olduğu birçok komplikasyonun meydana gelmesini kolaylaştırır ve bu durum obezitenin derecesi ve süresi ile orantılıdır. Bu durum pankreasın beta hücre hiperplazisi yoluyla olur. Obez kişilerde adipoz dokudan salgılanan bazı metabolitler, hormonlar ve adipositokinler insülin reseptör ve postreseptör sinyal ileti sisteminde bozulmaya yol açarlar. Bu yolla da glukozu hücre içine taşıyan glukoz transporter tip 4'ün (GLUT 4) azalmasına, insülin aktivitesinin azalması, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş glukoz-insülin oranı ve periferik insülin direnci oluşmasına neden olurlar (89,90). Kanda insülinin artması lipogenezi uyarır lipolizi inhibe eder ve lipit depolanmasında artışa neden olur. Leptin, adiponektin, serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), plazminojen aktivatör inhibitör-1, interlökin-6 ve rezistin bu faktörlerden kabuledilebilir (91, 92, 93).

Rezistin ve adiponektin adipoz dokudan salgılanan ve kalp-damar fonksiyonlarını düzenleyen temel hormonlardır. Adiponektin antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkiler göstermektedir. Bu etkileri endotel hücrelerinden direkt nitrik oksit salgılanmasını uyarma suretiyle, ateroskleroza sebep olan ve endotel hücrelerinden salınan TNF-alfa, interselüler adhezyon molekülü-1(ICAM-1), vasküler hücrelerin adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin benzeri adezyon kuvvet molekülleri salgılanmasını suprese ederek göstermektedir. Adiponektinin diabetes mellitusta ve insülin direncinde serum seviyesi azalmıştır. TNF-alfanın adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ettiği, insülinin de süre ve doz bağımlı olacak şekilde adiponektin m-RNA seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (94). Ayrıca adiponektin peroksizom proliferatör-aktivatör reseptörü-alfa (PPAR-alfa) reseptörünü uyararak AMP kinaz aktivitesini arttırıp insülin duyarlılığını ve hücrenin glukoz kullanmasını, hepatik glukoz üretimini suprese edip ve yağ asitlerinin yakılmasını arttırmaktadır. Kilo kaybı olan kişilerde adiponektin seviyesinin arttığı gösterilmiştir (94).

2.1.6.2.2. Obezitede Adrenal Bezin İşlevsel Bozuklukları

Obez hastalarda artan adipoz dokuda kortizolün yıkılımı artar ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aşırı çalışması neticesinde serum kortizol seviyesi normal ya da artmış olarak bulunmuştur. Çoğunlukla diurnal ritim ve deksametazon baskılanması korunmuştur. Serum adrenokortikotropik hormon (ACTH) konsantrasyonları artmış olması adrenal seks steroidlerini arttırmaktadır. Bunun sonucunda prematür adrenarş gelişebilmekte ve erken ergenlik gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Ancak bu değişimler kilo vererek normale dönebilmektedir (95).

2.1.6.2.3 Obezitede Gonadal İşlev Bozuklukları

Hipofizer gonadotropin rezervleri obez çocuklarda az olmaktadır (96). Bununla beraber obez çocuklarda seks hormon bağlayıcı hormon (SHBG) serum düzeyi azalmış, serbest cinsiyet steroidlerinin serum düzeyi artmış bulunmaktadır. Cinsiyet steroidleri artmış olması kemik yaşının ilerlemesine ve erken puberteye sebebiyet vermektedir. Obez erkek çocuklarda gonodotrop salgılayan hormon (GnRH) uyarısına testislerdeki yanıt azalmaktadır. Bu farklılık sublinik hipogonadizmin bir belirtisi olarak kabul edilir. Kilo vermekle de normale dönmebilmektedir. Adipoz dokudaki artış androjen-östrojen dönüşümü artırır ve bu durum kızlarda erken menarş ya da hirsutizm, amenore, oligomenore, infertilite gibi bulgularla polikistik over sendromuyla beraber görülebilmektedir.

2.1.6.2.4. Obezitede Büyüme Hormonu ve IGF-1 Düzeyleri

Obez çocuklar genellikle yaşlarına daha uzun boyludurlar, fakat erişkin boy uzunlukları erken ergenlik ve kemik gelişiminin hızlı olması sebebiyle kısa kalabilmektedir (97). Obez çocuklarda hem istirahat halinde hem de uyarılmış büyüme hormonu seviyeleri azalmaktadır. Bu duruma neden olarak hipofizin büyüme hormonu salgılatıcı hormona yanıtının azalmış olması, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1) artmış düzeylerinin suprese edici etkisi veya somatostatin salgılanmasında ve growth hormon klerensinde artış olduğu düşünülmektedir. Kilo vermeyle bu değişikliklerin geri dönmesi mümkündür.

Obezlerde IGF-1 seviyeleri ise normal veya artmış olabilmektedir. Obez çocuklarda gözlenen hızlı büyümenin nedenini hiperinsulinemi sebebiyle artmış IGF -1 yapımı açıklamaktadır.

2.1.6.2.5. Obezitede Tiroid Fonksiyonları

Obez çocuklarda tiroid fonksiyonları çoğunlukla normaldir. Bazen serum T3 seviyesinde artış görülebilir (98,99). Periferdeki T4-T3 dönüşmesindeki artış bu durumu açıklayabilmektedir. Diğer farklılıklar içinde nuklear T3 reseptörlerinde azalma ve TSH'ya tiroidin az yanıt vermesi yer alabilir.

2.1.6.2.6. Obezitede Prolaktin Düzeyi

Obez kız çocuklarında ve erkek çocuklarda prolaktin salınımında azalma gözlenmiştir (100,101). Obez çocuklarda görülen gonadal disfonksiyonun nedeni olarak da azalmış prolaktin düzeyi olabileceği düşünülmüştür.

2.1.6.2.7. Obezitede Paratiroid Fonksiyonları

Obez çocuklarda kandaki kalsiyum düzeyleri ve fosfor seviyeleri normaldir. Ancak üriner kalsiyum/kreatinin oranları, fosforun tubuler reabsorpsiyonu, glomerül filtrasyon hızı oransal olarak düşüktür. Kandaki alkalin fosfat (ALP) seviyesi, osteokalsin, parathormonu, kalsitonin, 1-25 hidroksivitamin D3, üriner hidroksiprolin/kreatinin oranları ve c-AMP glomerüler filtrasyonunun oranları artmıştır (102).

2.1.6.3. Obezitede Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezlerde solunum fonksiyonlarındaki etkiler; obezitenin genel etkileri ve obeziteyle ilişkili uyku apne sendromu (Pickwickian sendromu) olacak şekilde iki grupta değerlendirilebilir. Üst hava yollarında, boyunda, göğüs duvarının ve karın bölgesinde yağ depolanması solunum sisteminin mekanik işlevlerini bozmaktadır. Bu işlev bozuklukları daha ziyade kitle ve bası etkileri olarak, yatış pozisyonlarında belirlemektedir. Obezitenin varlığı durumunda ortaya çıkan akciğerin işlevsel değişiklikleri, solunumsal volumde azalma ve restriktif tipte solunum yetmezliği şeklinde olmaktadır.

Uyku apnesi obeziteyle beraber görülen en önemli solunum sistemi sorunudur ve üst hava yollarında ortaya çıkan darlık ve alt hava yollarında kollaps patogenezinde rol alan etkenlerdir. Boyun çevresindeki, boyun yağ dokusu birikmesini göstermekte olan bir çeşit indekstir (103). Boyun bölgesi

cilt altlarında biriken yağlar üst hava yollarına bası yapmak suretiyle nefes almakta zorlanmaya neden olmaktadır (104). Horlama öyküsü, apne görülen epizodlar ve gün içerisinde uykulu olma durumu gözlenen obez kişilerde uyku çalışması yapmak gerekmektedir. Kilo vermek tedavinin en önemli basamağıdır ve bir an önce bunu yapmak gerekmektedir.

2.1.6.4. Obezitede Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Obezitede biliyer kolesterol atılımı arttığı için kolelitiazis gelişmesi açısından bir risk faktörüdür. Safra kesesi taşı, obezitede hepatobiliyer sistemin birincil bulgusudur. Morbid obez olan hastaların %50'sinde kolelitiazis öyküsü mevcuttur (105). Obezite ikincil olarak gastrointestinal sistemde karaciğeri etkilemektedir. Karaciğer yağlanması obezite için karakteristiktir. Karaciğer yağlanması, hiperinsülinemiye nedeniyle artmış VLDL üretilmesiyle alakalıdır. Ciddi derecede obezitesi olan kişilerde steatohepatit, karaciğerde fibrozis ve hepatite neden olabilmektedir. Steatohepatitin fibrozise dönüşmesi, obezitenin süresi, dercesi ve erkek cinsiyet ile alakalıdır (106).

2.1.6.5. Obezitede Kemik, Eklem ve Bağ Dokusu Komplikasyonları

Obez kişilerde en sık rastlanan kemik hastalığı osteoartrittir. Ayak bilekleri ve dizlerde gelişebilen osteoartritin nedeni fazla kiloların yarattığı travmadır. Blount hastalığı da femoral epifiz deformiteleri bilhassa obez ergenlerde gelişen kalıcılığı olan deformitelerdir. Obez ve fazla kilolu çocuklarda ayak bileği burkulmalarının tekrarlama çok fazla görülmektedir. Her iki durumun da nedeni obez çocuklardaki artmış yük olmaktadır (107).

2.1.6.6. Obezitede Nörolojik Komplikasyonlar

Beden kiloları ideal kilolarından %10 fazla olan kişilerde psödotümör serebri riski görülme riski normalin 14 katı, %20 fazla olanların ise normalin 20 katı daha fazla olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tespit edilmiştir. Psödotümör serebri tanılı hastaların ise %90'ının obez olduğu tespit edilmiştir. Obez bireylerde artmış intraabdominal basıncın, plevral ve kardiyak dolma basıncında artışa sebebiyet verdiği, bu basınç artışının da beyin venöz drenajını sağlayan damarlarda venöz dönüş direncini arttırdığı ileri sürülmektedir (106).

2.1.6.7. Obezitede Kanser Riski

Yapılan çalışmalar obezite ve bir takım kanser çeşitleri aralarında görülme sıklıkları açısından bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kadın hastalarda serviks kanseri, meme kanseri, over kanseri, endometrium kanseri ve safra kesesinin kanser riskinin obezite tanılı olanlarda arttığı görülmüştür. Meme kanseri ve endometrium kanseri riskindeki artış nedeni vücutta biriken yağla bağlı olarak artmış olan östrojen üretimi ile ilişkilendirilmektedir. Erkek obezlerde ise kolon kanseri, prostat kanseri, rektum kanseri ve safra kesesinin kanseri riski artmış bulunmaktadır (108). Son senelerde bunların dışında özafagus kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri, böbrek ve pankreas kanserleri riskinde obeziteyle ilgili bir şekilde artış olması ile alakalı raporlar bildirilmektedir. Bu raporlarda meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanserlerinde obez olma durumunun varlığı kanser prognozunu olumsuz etkilemekte olduğu tespit edilmiştir (109).

2.1.6.8. Obezitede Psikolojik Komplikasyonlar

Obez kişilerde obez olmaları ile ilgili psikolojik problemler bulunmaktadır. Distoni, depresyon ve anksiyete benzeri psikopatolojik semptomlar, obeziteye sebep olmanın ötesinde obez olmanın bir neticesidirler. Obezitede etiyolojik ehemmiyeti olan psikolojik faktörlerle, obezite neticesinde ortaya çıkmış emasyonel bozuklukları birbirinden ayırmak gerekir (110).

Fiziksel görünümünden dolayı aşağılanmalar ve küçümsenmeler morbid obez kişilerde sık rastlanılan bir problemdir. Obezite tanılı kişilerin çoğunluğu diğer insanların kendilerinden öğrendiğini veya onu küçük gördüklerini düşünmektedirler. Bu sebeple benlik kavramları olumsuz olur ve sosyal fonksiyonları bozulmaktadır (111). Obez kişilerin sosyal faaliyetlerinin az olması sebebiyle kendi yaşantılarını pasifize ettiklerini, kendilerini toplum içerisinde soyutladıklarını, yalnız kalmaya meyilli olduklarını saptamış bulunmaktayız (112).

Depresyonun kendisinin obez olmaya neden olduğu durumlar ile obez olmanın depresyona girmeye sebebiyet verdiği durumu birbirinden ayırtmak çok zordur. Bunun dışında yapılan bir araştırma da obez ergen çocukların %32 gibi önemli bir oranın depresyonun tüm kriterlerini karşıladığı görülmüştür (113).

2.1.6.9. Obezlerde Akademik Problemler

Obez olma çocuklarda akademik yaşantıyı da olumsuz bir biçimde etkiler. Bununla alakalı yapılmış araştırmalarda; obez olan öğrenciler normal kilodaki öğrencilere nazaren okuma yeteneklerinin az ve matematik derslerindeki puanlarının daha düşük olduğunu, okul başarısının kötü olduğunu, çoğunun başarısız bir tablosu olan öğrenci olduklarını, kendisini okul yaşantısına bağlı hissetmediklerini, okula devam etmek istemediklerini ve ileriki eğitim hayatlarını başarıyla sürdüremediklerini belirtmiştir (114, 115, 116). Bütün bunlara ek olarak obezite uyku apnesine benzeri fiziksel problemlere neden olması sebebiyle çocuk ve adölesanlarda hafıza ve öğrenme problemlerine neden olabileceği gösterilmektedir.

2.1.6.10. Obezitede Dermatolojik Komplikasyonlar

İnsülin direnci geliştiğinin bir belirtisi olarak akantozis nigrikans, obez çocuklar arasında çok sık görülmekte olan bir semptomdur. Yapılmış bir araştırma sonucuna göre obezite tanılı kişilerin %74'ünün akantozis nigrikans bulgusunun görüldüğü tespit edilmiş ve prevalanslarının obezitenin derecesiyle alakalı olduğunu bildirmiştir (117). Başka cilt anormalliklerinin ise; furunculosis, intertrigo hidradenitis suppurativa ve ciltte beliren gerginlik izlerinden ibaret olduğu bilinmektedir (118).

2.1.7. Obezitenin Önlenmesi

Diğer bütün hastalıklarda olduğu gibi; obezitenin oluşmasını önlemek, ortaya çıkmış olan obezite proplemini çözmekten daha kolaydır. Obezitenin ortaya çıkmasını önleyebilecek kazanılmış doğru alışkanlıklarla beraber yaşam şekli aynı zamanda kişinin genel sağlığını korumasında da önemli bir faktördür. Hayatın farklı dönemlerinde gelişebilecek olan obeziteden korunmak amacı ile ailelere ve çocuklarına dengeli beslenme metodlarının anlatılması, kişilere daha erken yaşlarda spor yapma alışkanlıkları kazandırma yolları ve bu yolların kitle iletişim araçlarıyla topluma duyurulması sağlanmalıdır (119).

Obezitenin gelişmesini önleyici yöntemler hayatın erken dönemleri itibariyle aileler uygulamaya başlamalıdır ve anneler bebekleri en az 6 ay süreyle emzirmeleri açısından teşvik edilmelidirler. Çünkü anne sütüyle beslenen bebeklerin çocukluk çağında obez olma insidansı

düşüktür. Biberon aracılığıyla beslenen bebeklerde ve ek gıdaların başlamasından sonra meyve suları, tatlı içecekler ve fazlaca şeker içeren mamalara mesafeli durmak gerekmektedir. Biberonlar bebeği susturucu bir araç olarak kullanılmamalıdır (120).

Çocuklarda gözlemlene şekilde öğrenme, bilişsel gelişimin önemli bir parçasını oluşturur. Çocuklar gözlemlene suretiyle farklı davranış şekillerini öğrenirler, haliyle annenin fiziksel aktivitesi olan bir hayat yaşıyor olması, sağlıklı besleniyor olması küçük yaşlardan başlayarak çocukların olumlu bir rol model görmüş olmalarına sebep olacaktır (121). Böylelikle çocukların olumlu hayat şekli, doğru davranış geliştirmeleri ve sağlıklı olmayan davranış modellerinin yol açtığı risklerden kendinilerini koruma fırsatları bulabileceklerdir.

Çok küçük yaşlardan itibaren yiyeceklerin sıkıntıyı ve endişeyi yatıştırmak amacıyla kullanılması doğru değildir. Yeterlilik hissiyatları desteklemek gerekmekte, psikolojik olarak doyma tatmini sağlanmalı, arkadaşlık ilişkisi ve yakın aile ilişkileri geliştirilmelidir (63).

Obeziteden korunmada ilk basamak sağlıklı beslenmedir. Beslenme öğünlerinin enerjileri iyi dengelenmiş, hesaplanmış ve miktarları normal olmalıdır. Meyve, sebze ve sağlıklı et ve sağlıklı yağlara ağırlık verilmelidir. Fiziksel aktivite arttırılmalıdır ve kişilerin sedanter hayat biçiminden uzak durmaları sağlanmalıdır. Fiziksel aktivitenin şiddetinden çok ne kadar zamanda yapıldığı önemlidir (122).

Çoğu zaman çocuklar obez ya da fazla kilo alıyor şikayetiyle doktora götürülmezler. Bütün çocukların her sene boy ve kiloları ölçülerek, BMI'leri hesaplanıp beslenme ve fiziksel aktivite durumlarına bakılmalıdır. Sağlıklı beslenme ve fizik aktivite benzeri korunmacı davranışlar konusunda aileler her zaman bilgilendirilmelidir (123,124). Çocukların okullarda sağlıklı yiyeceklere ulaşabilmeli ve günlük fizik faaliyetlerini yerine getirebilmelidirler (125).

2.1.8. Obezitenin Tedavisi

Obezite teşhisi çok kolay konulup fakat tedavisi çok zor olan hastalıklardan bir tanesidir. Obezitenin yol açtığı farklı sağlık problemleri sebebiyle tedavi edilmesinin mecburi olduğu bir hastalıktır. Obezitenin tedavi edilmesi ekip çalışmasını ve multidisipliner bir yaklaşımı

gerektirmektedir. Günümüzde bu tedavi ekibinde ailesi dışında yer alan diğer ekip üyeleri; diyetisyen, fizyoterapist, hemşire, hekim ve klinik psikologdan oluşmaktadır.

Obezitenin nasıl bir metod ya da metodlarla tedavi etmek gerekliliği konusunda farklı fikirlilik olmasıyla beraber obezitenin tedavisindeki temel prensip; vücuda giren enerji ile tüketilebilen enerji arasında denge sağlanması ve bu dengenin o şahıs için vücut ağırlığına uygun olduğunu gösteren ölçüler çerçevesinde tutulmasıdır (126).

Obezitenin tedavisinde farklı metodlar kullanılabilir. Bunlar egzersiz tedavisi, beslenme tedavileri, davranış değişikliği tedavisi, ilaçlı tedavi ve cerrahi yolla tedavi yöntemleridir. Bu metodlardan beslenme tedavisinin, egzersiz tedavisinin ve davranış değişikliği tedavilerinin eş zamanda başlatılması ve beraber yürütülmesi, başarı yüzdesine artıracaktır. Bütün tedavilerin hedefi; hastayı ideal bulunan ağırlığa ulaşıldıktan sonra yakalanan kilonun uzun zaman koruyabilmek ve yeni kilo alınımının engellenmesidir (119, 127).

2.1.8.1. Obezitede Diyet Tedavisi

Günümüzde obezitenin tedavisinde kullanılan beslenme tedavileri, enerji alımının dengede tutulması, diyetteki yağ tüketiminin azaltılması ve yeme alışkanlıklarının tekrardan doğru bir şekilde düzenlenmesi esasına dayanmaktadır (128). Asıl gaye; hastanın ideal kiloya ulaşmasını sağlamak ve daha sonrasında da yaşamı boyunca uygun beden ağırlığını korumaktır (129).

Tedaviye başlarken tedavinin ilk on günü hastalarda hızlıca bir tartı kaybı görülürken, daha sonrasında tartı kaybı oranı ve azalmaktadır. Bu tartı kaybındaki düşüş vücudun enerji almadaki azalmaya cevaben geliştirmiş olduğu bir adaptasyon mekanizması olarak metabolik hızın düşürülmesi de bu duruma katkıda bulunmaktadır (126).

Çocukların beslenmesi için verilecek besinler, çocuğun yaşına ve cinsiyetine uygun enerji içeren, enerji içeriği dengeli olacak şekilde % 30 yağ, % 50 ile 55 oranlarında kompleks şekerler ve % 15 oranında da protein içermesi gerekmektedir. Fakat ileri derecede obez olan çocuklarda günlük enerji miktarı hesaplanırken ideal kilosuna göre alması gereken enerjinin %80'ine kadar düşülebilir. Bu dengenin korunmadığı kısa zamanda hızlı tartı kaybettiren diyetler (düşük karbonhidratlı diyet, protein

koruyan diyet, yüksek protein içeren diyetler, tam açlık ve çok düşük kalorili diyet) sağlık açısından tehlikelidir (130,131).

Sağlıklı bir diyet programını temeli şunlardan oluşmalıdır:

- Önerilecek diyet programının güvenli olması gerekmektedir.
- Önerilen günlük alınması gereken toplam kalorinin harcanan kaloriden az olmalıdır.
- Ömür boyunca uygulanabilecek şekilde, bireyin sosyal ve ekonomik şartlarına uygun olması ve asla çok pahalı olmaması gerekmektedir.
- Diyetteki besinlerin lif oranları yüksek olması gerekmektedir.
- Yeteri kadar protein içermesi gerekmektedir.
- Değişmeye imkan sağlaması gerekmektedir.

Beslenme düzenlemesiyle yavaş bir şekilde kilo kaybedilmesi, kilo alımı olmadan boy uzamasının devam ettirilmesi, beslenme, fiziksel aktivite ve yeme alışkanlıklarının değiştirilmesi, ailenin tedavi sürecine katılması ve obezitenin tekrarlanmasının engellenmesi sağlanmalıdır (130).

2.1.8.2. Obezitede Fiziksel Aktivite Tedavisi

Diyet tedavisi obezite tedavisinde tek başına başarılı olamamaktadır. Egzersiz ile beraber yapılan diyet tedavilerinin çok etkili ve daha fazla uzun süreli tartı kaybı sağladığı görülmektedir. Bununla beraber vücut ağırlığını korumak için düzenli bir şekilde egzersiz yapılması gerekliliği belirtilmektedir.

Egzersiz yapmanın amaçları, çocuğun yaşıyla ve fiziksel aktiviteye gösterdiği tolerans ile belirlenmesi gerekmektedir. Altı yaşında ve üstündeki çocukların günlük minimum 60 dakikalık bir egzersiz yapmaları tavsiye edilmektedir. Çocuklar açık havada oyun oynamak üzerine, okul zamanlarının dışında spora gitmek gibi fiziksel egzersiz faaliyetlerine dahil olmak üzere teşvik edilmeli ve özendirilmelidir. Bütün bunlara ek olarak, 2 yaşından büyük çocukların ekran süreleri günde 2 saatten daha az bir zamanla sınırlandırılmaları tavsiye edilirken, 2 yaşından küçük çocuklar içinse ekran süresinden tamamen uzak durmaları önerilmektedir.

2.1.8.3. Obezitede Medikal Tedavi

Obezitenin tedavisi şimdilerde ilaç kullanılması konusunda çok sayıda çalışma yapılmaktadır ve fikir ayrılıkları mevcuttur. Obez hastalarda medikal tedavinin kullanılması ile alakalı çalışmalar daha ziyade yetişkin hastalar üzerinde yapılmıştır. Fakat morbid obez oldukları düşünülen ve bütün standart tedaviler denenmiş ancak bu tedavilere cevap vermeyen çocukluk çağı ve ergenlik dönemindeki hastalara denenmesi öngörülmüştür. Böyle vakalarda tavsiye edilen ve tercih edilen hastalar özel kliniklerde yatırılarak, monitörize edilip yakın takiple medikal tedavinin başlanıp uygulanmasıdır (128).

Genetik temelli leptin eksikliği oldukça nadir görülmekte ve bu hastaların tedavisinde rekombinant leptin tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Çocukluk çağı yaş grubunun medikal tedavisinde kullanılabilir temel ilaçlar metformin, octeotit ve orlistatır. Orlistat; pankreatik ve gastrik lipaz enzim inhibitörüdür ve lipit emilimini inhibe etme yoluyla enerji alınmasına engel olurlar. Bu tedavinin gastrointestinal sistemle ilgili yan etkileri rapor edilmiştir. Tedavi boyunca 25-(OH) vitamin D seviyelerinin izlenmesi ve multivitamin kullanılması tavsiye edilmektedir. Metformin; biguanid grubuna dahil insüline olan duyarlılığı arttırmak suretiyle, hiperinsülinemi düşüren bir ilaçtır. İnsülin direnci olan adölesanlarda 6 ay boyunca 0,5 ile 1,5 g/gün bölünen dozlarla metformin kullanmaları tavsiye edilmektedir. Gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler olarak laktik asidoz ve hipoglisemi tarif edilmiştir. Octreotid; somatostatinin bir analogudur, insülin sekresyonunu suprese eder, hiperinsülinemi oluşmasına engel olur. Hipotalamik obezitenin medikal tedavisinde tavsiye edilmektedir. Safra kesesi taşı, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler tarif edilmiştir (132).

2.1.8.4. Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Yetişkin yaştaki hastalara tavsiye edilen cerrahi tedavi yöntemleri son zamanlarda çocukluk çağı obezitenin tedavisinde uygulanan tüm yöntemlerin denenmesine rağmen etkin cevap alınmayan, morbid bulguların görüldüğü seçilmiş ergenlerde başarıyla uygulanmaktadır. Roux-en-y-gastrik bypass ve vertikal gastroplastik gibi cerrahi metotlar uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi uygulamak için; BMI >40 olan obez kişiler veya BMI 35-40 arasında olmasına rağmen obeziteye eşlik eden ve kilo vermekle önüne geçilebilecek komplikasyonları olan obez kişiler (hipertansiyon, prediyabet, tip-2

diyabet) seçilir. Bu obez hastaların ergenlik evresi Tanner evre 4-5 ve boyları yetişkin boyuna yaklaşmış olmaları gerekir. Cerrahi tedavi beslenme düzenlenmesi ve fiziksel aktivite tedavileriyle beraber uygulanması şartı ile başarılı sonuç vermektedir. Cerrahi tedavi; obeziteye beraber ikinci bir kronik hastalığı olan hastalarda (malign hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı) ergenliğe girmemiş çocuklarda, beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite tedavisi denememiş olan hastalarda, kontrolsüz yeme hastalığı olan hastalarda, tedavi edilememiş psikiyatrik hastalarda ve Prader Willi sendromunda tavsiye edilmez (133, 134).

2.1.8.5. Obezitenin Tedavisi Sürecinde Karşılaşılan Problemler

Obezitenin tedavisi sürecinde en sık karşılaşılan problem tedaviye uyumsuzluk problemidir. Senelerce alışlagelmiş yaşam biçimi neticesinde ortaya çıkmış olan yemek yeme ve fiziksel aktiviteye karşı direnç göstermek gibi alışkanlıkların kısa bir zaman diliminde değişmesi çok güçtür. Bu sebeple hastaya zaman tanımak, küçük ve yapabileceği hedefler koymak suretiyle fiziksel aktiviteyi ve beslenmesini düzenlemesine teşvik etmek çok önem kazanmaktadır.

Bu obez hastalarda hızlı kilo kaybı ve protein kaybı sonucunda kollajen bağlarda zayıflama, ayaklarda düztabanlık gelişebilir (135). Yine hızlı kilo kaybında safra kesesi taşı, hiperürisemi, hipotansiyon, diyare, serum proteinlerinin azalması gibi komplikasyonlar gelişebilir (136).

Obezite beraberinde tip2 diyabet görülüyorsa hipoglisemi çoğunlukla tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkar. Medikal tedavi olarak metformin kullanan obez hastalarda daha az sıklıkta ortaya çıkar. Hipoglisemi zararsız bir komplikasyon değildir ve kalıcı nörolojik sekellere neden olabilmektedir. Trombosit agregasyonunu arttırmak suretiyle varsa diabetes mellitusta vasküler komplikasyonlarını daha da kötüleştirebilirler. Bayılmaya neden olabilir hasta okulda, açık alanda veya evin içinde kaza geçirebilir. Hipoglisemilerin tekrarlaması gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını engel olmaktadır. Bu nedenle agresif tedaviye rağmen komplikasyonların gelişmesi mümkündür (137). Cerrahi metodlarla tedavi edilen obez hastalarda barsak obstrüksiyonları, pulmoner emboliler, ülserler, eser element eksiklikleri görülebilir (138).

2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Ajanlar

2.2.1. Endokrin Bozucu Kimyasal Ajanlar ve Etki Mekanizması

Çevreyi kirleten kimyasal ajanlardan olan endokrin bozucu bileşimleri, Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı (EPA), “endokrin sistem yapısını ya da işlevini değiştirerek, organizmayı, organizmanın yavruları, alt populasyon ya da populasyon düzeyinde bilimsel ilkelere ve bilgilere dayanarak istenmeyen etkilere neden olduğu belirlenmiş, ekzojen kimyasal madde veya karışımlar” olarak tanımlamıştır (139,140). Avrupa Birliği 600’ün üzerinde kimyasal ajanı endokrin bozucu olarak kabul etmiş ve tanımlanmıştır. Endokrin bozucu ajanların hormonların üretilmesi, salınması, bağlanması, taşınması, etkinliği, yıkılımı ve vücuttan atılmaları üzerine etki ettiği ve bu etkileri neticesinde, vücutta hormonal sistemi taklit etmek suretiyle vücudun gelişmesini, doğurganlığını ve hücre metabolizmasında bozukluğa neden olduğu bilinmektedir. İnsanlarda endokrin bozucu kimyasal ajanlara maruz kalmaları neticesinde; sperm sayısının azalması, testis kanseri ve meme kanseri sıklığında artış, yardımcı üreme metodları gerektiren doğum sayılarında artış ve erkek fetüste inmemiş testis ve hipospadias benzeri bozuklukların sıklığında artış gibi problemler bildirilmektedir (141). Yapılan incelemelerde endokrin bozucu ajanların, yağdaki çözünürlüklerinin yüksek olması sebebiyle adipoz dokuda biriktiği gösterilmiştir. Endokrin bozucu ajanların bir kısmının yarı ömürlerinin uzun olması planlanarak üretildiği ve kullanım alanları açısından yarı ömürlerinin uzun olması avantaj olduğu bildirilmektedir. Ancak bu ajanlar kolay bir şekilde metabolize edilememesi, metabolize olduklarında da daha toksik maddeler ortaya çıkabildiklerinden dolayı, daha önceki dönemlerde kullanılıp toksisitesi nedeniyle yasaklanan maddelerin yan etkileri günümüzde de ortaya çıkabilmektedir (142).

Endokrin bozucu alanlara maruz kalma, doğanın çeşitli endokrin bozucu ajan ile kirlenmiş olma riski sebebiyle genelde birden fazla maddeye bağlı görülmektedir. Yapılan çalışmalara rağmen endokrin bozucu ajanların organizmada etkilerini gösterebilmesi için gerekli doz konusunda henüz bir netlik bulunmamaktadır. Yetişkin dönemde endokrin bozucu ajanlara maruz kalma ile fetüs ya da süt çocuğunun maruz kalmaları farklı sonuçları ortaya çıkardığı araştırmalarda bildirilmektedir. Bilhassa süt çocukluğu dönemi gibi gelişiminin ve büyümenin ivmelendiği dönemlerde bu ajanlara çok düşük dozlardaki maruziyet dahi kişide olumsuz etkilerin ortaya çıkarabileceği öne sürülmektedir (143). Böylelikle gelişmesi devam etmekte olan bir fetüsün maruz kaldığı çevresel şartlar ve aileden geçen

genlerin etkileşimi, yaşamında geçireceği hastalıklar veya bozukluklara ışık tutmaktadır. “Yetişkin hastalıkların fetal temeli” olarak isimlendirilen kavramın temelinde bu durum yatmaktadır (144). Diklorodifeniltrikloroethan’a (DDT) maruz kalan erkek farelerde fertilitede azalma ve ‘inmemiş testis’ izlenmesi (145), BPA’ya maruz kalan erkek farelerde prostat ağırlığının artması ve prostat kanseri görülmesi (146) ve BPA maruziyeti olan dişi farelerde puberteye erken girmelerinin izlenmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir (147). Öte yandan, BPA maruz kalma ile alakalı olarak yapılan bazı çalışmalarda düşük dozlardaki maruziyet yüksek dozlarınkinden daha etkili olabildiğinin gösterilmiş olması bu ajanların organizmaya etki mekanizmaları açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (148).

Bir diğer endokrin bozucu ajan olan poliklorinbifenillerin (PKB) 1970 yıllarında yasaklanmış olup ve o dönemden bu yana kullanılmamış olmasına rağmen doğada kontamine olarak varlığını hala sürdürmekte olduğu, hatta insan dokularında bile bulunabilmenin mümkün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ajanlara maruz kalma düşük zeka düzeyi, görsel hafızanın azalmış olması, dikkat eksikliği ve motor defisitler ile sonuçlanmaktadır ve poliklorinbifenillerin hayvanlarda T4 seviyesini düşürüp bu nedenle ortaya çıkan rölatif hipotiroidi ile zeka düzeyinde düşüklüğe sebebiyet verdiği öne sürülmüştür (149). Tüm bu bilgiler, endokrin bozucu ajanların doğada uzun süre kalabildiği ve insan dokularında bulunabildiği fikirlerini desteklemekte olan önemli verilerdir.

2.2.2. Bisfenol A

Bisfenol A ilk olarak 1891 senesinde Rus bir kimyager olan Aleksandr Dianin tarafından sentezlenmiştir (150). Bisfenol A’dan ilk olarak 1905 yılında Almanya’da Marburg Üniversitesi’nde Thomas Zincke bilimsel bir yayında bahsetmiştir. Dodds ve Lawson 1930’larda, bu maddenin östrojenik etkileri olduğunu saptamış olup daha sonrasında bu maddenin kemirici hayvanlarda östrojenik etkiler gösterdiğini belirtmiştir.

Endokrin bozucu ajanlardan olan fenoller plastik yemek kapları, plastik şişeler, antimikrobiyal ajanlar, prezervatifler benzeri çok sayıda ürünün içinde bulunmaktadır. Bisfenol A ve parabeni de içinde bulunduran fenoller kalıcı kimyasal maddeler değildir ve insan vücudunda yarı ömürleri yaklaşık 6-30 saat kadardır. Hızlı bir biçimde metabolize olurlar (151,152). Bisfenol A; 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan yapısında olup iki fenol ve polikarbonat molekülünün birleşmesinden meydana gelen bir

bileşiktir. Suda az çözümler. Farklı kimyasal maddeler ile kombine bir biçimde uzun yıllardır plastik yapımında kullanılmaktadır (153). Bisfenol A'nın kimyasal yapısı onun hem nükleer hem de membrana lokalize olan östrojen reseptörlerine bağlanmasını ve bu reseptörleri aktifleştirmesini sağlamaktadır (154).

2.2.2.1. Bisfenol A'nın Biyokimyasal Yapısı

2,2-bis (4-hidroksifenil) propan, bisfenol A adıyla tanınmaktadır. Bisfenol A'nın katı, fenolik kokusu olan, krem beyaz renkte, kristal bir yapısı vardır. Formülü C₁₅H₁₆O₂, molekül ağırlığı 228 daldondur, 25°C'deki yoğunluğu 1.11.2 g/L'dir. Aseton, etanol ve dimetilsülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözümlenmektedir. Bisfenol A polikarbonat plastiklerin daha dayanıklı ve daha esnek olmasını sağladığından dolayı şekillendirmek için kullanılan bir monomerdur (155).

Sentetik östrojenlerin (ksenoöstrojenler) büyük bir çoğunluğu doğada bulunmaktadır ve doğal 17 beta estradiol (E2)'e benzer şekilde davranmaktadır. Bisfenol A dünyada en yaygın üretilen ve östrojeni taklit edebilen endüstriyel sentetik kimyasal maddelerden biridir. Gıdaların ve içeceklerin ambalajlanmasında, plastik tüketici ürünlerde ve dış malzemelerinde kullanılırlar (156,139).

Bisfenol A, ilk önce sığırların ve kümes hayvanlarının büyümelerini hızlandırmak amacıyla kullanılmıştır. Ancak 1930'ların ortalarında kadınlara yönelik östrojen replasmanı yapmak için kullanılmasına rağmen daha sonraki zamanlarda yerini DES'e bırakmıştır. Bisfenol A, meme kanseri hücrelerini otoklav sırasında polikarbonat şişelerden süzülürken hücrelerde proliferasyona yol açması sebebiyle keşfedilmiş bir maddedir (157). Sonraki zamanlarda bisfenol A yiyecekler ve dış dolgularında saptanmıştır (158). Bisfenol A yapısı itibariyle DES'e benzemektedir. Bisfenol A'nın iç çekirdek yapıları doğal östrojenlere çok benzemektedir. Bisfenol A ile östradiolün fenol gruplarının benzer olması sebebiyle doğal östrojenin etkilerini taklit ederler. Bisfenol A'ya maruz bırakılıp beta hücrelerinin işlevlerinin araştırıldığı bir çalışmada östrojen verilmesiyle aynı cevap oluştuğunu göstermiştir. Bu durum da bisfenol A'nın potent bir östrojen olduğunu düşündürmektedir (159). Bisfenol A'nın lipofilik olması sebebiyle yağ hücrelerinde birikir (160). Bisfenol A digliserid (BADGE) de epoksi reçinelerinin bir komponentidir.

2.2.2.2. Bisfenol A'nın Kullanım Alanları

Bisfenol A'nın kullanım alanlarının fazla oluşu ve talebin giderek artması sebebiyle yıllık üretimi de her yıl gittikçe artmaktadır. Yalnız Avrupa için düşünenecek olursak bile 1997–98 yılları arasında yaklaşık 40.000 ton bisfenol A kullanılmıştır (161). Bisfenol A'nın 23 yıllık üretim miktarı yaklaşık ~1.7 milyar kg olup bu üretilen bisfenol A'nın yaklaşık %70'i polikarbonat yapılmak üzere, yaklaşık %25'i epoksi reçine üretmek için primer monomer olarak kullanılmıştır (162). Geri kalan %5'lik kısım ise günlük yaşantıda kullanılmakta olan PVC plastik, kompakt diskler, termal faks kâğıdı, boyalar, su, kolalar, meyve suları, süt şişesi, kola ve bira kutularının iç yüzeyini kaplamakta kullanılan plastik film yapılışında ve bebek biberonları gibi oldukça geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır (163). Bunların dışında diş hekimliğinde beyaz renkli diş dolgu malzemesinin karışımında ve gıda maddelerinin saklandığı plastik malzemeler ve konserve kutularının iç yüzeyini kaplamak için kullanılan folyoların yapılışında sıkça kullanılmaktadır (163, 164, 165). Bisfenol A akut maruz kalınması mesleki ortamlarda ve bisfenol A içeren diş malzemesi ile tedavi edildiği sırada ortaya çıkabilmektedir. Bisfenol A termal kağıtlar ve polivinil klorür (PVC) endüstrisinde de kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte, PVC yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (NICUs) bulunan malzemeler de dahil olmak üzere tıbbi ürünlerin üretimi ve yapımında kullanılmaktadırlar. (nazogastrik sonda ve enteral beslenme sondası, solunum maskesi ve endotrakeal tüp ve göbek kateteri, intravenöz sıvı ve total parenteral beslenme solusyonları ile alakalı kutular) (166). Sanayide bisfenol A polimer, fungusitler, antioksidanlar, boyalar, fenoksi, polisülfon ve kauçuk üretiminde bir ara bileşik olarak da görev almaktadır. Tüm bu alanların dışında bisfenol A ambalaj endüstrisinde kullanılmaktadır (150).

2.2.2.3. Bisfenol A'nın Çevresel Yayılımı ve Çevre Kirliliği

Bisfenol A üretimi, taşınması ve uygulanması esnasında farklı yollarla çevreye bulaşmaktadır. Suda çözünürlüğü ve çok düşük buhar basıncının olması gibi fizikokimyasal ve çevre kirliliği ile ilgili risk özelliklerinin olması nedeniyle bisfenol A, nehirler, göller, su kaynaklarında asılı organik sedimentler şeklinde ve yabancı hayvanların yağ dokusunda sulu fazda bulunmaktadır (167). Bisfenol A'nın üretim kapasitesinin yüksek oluşu ve çeşitli kullanım alanlarının varlığı göz önünde bulundurulacak olursa, çevreye ciddi miktarda bisfenol A yayılımı olduğu kolayca tahmin edilebilir. Çevreye yayılan bisfenol A'nın biyolojik olarak yıkıldığı, sedimente adsorbe olduğu ve büyük ihtimalle fotokimyasal yıkıma uğradığı yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (163).

Bisfenol A çevre kirliliği etkisiyle atık sularda da tespit edilmiştir (168). Bisfenol A'nın yüksek miktarda çevreye yayılması, üretimi esnasında ortaya çıkan atıklarının yeteri kadar arıtılmadan yüzeysel sulara veriliyor olması, bisfenol A depolarında gelişen kaçaklar ve taşınması esnasında ortaya çıkan kazalar sonucu gelişebilmektedir. 1993 senesinde üretilmiş olan 640.000 ton bisfenol A'nın neredeyse % 0.017'si (109 ton) farklı yollarla çevreye yayılmıştır (163). Su içindeki yarı ömrü 3 ile 5 gün arasında olup bu kadar zaman suda yaşayan canlıları etkilemek için yeterli olmaktadır (169). Suda çözünüyor olması çevreye bulaşması açısından önemli bir faktördür. Bisfenol A'nın yüzeysel sularındaki oranının aynı nehirin farklı ülkelerin sınırları içerisindeki bölümlerinde bile farklılık gösterebildiği Avrupa'da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Şehir şebeke sularında <8-11 ng/L oranında bisfenol A bulunabildiği belirtilmektedir (170).

2.2.2.4. Bisfenol A'nın Metabolizması ve Serum Düzeyi

Bisfenol A'ya maruz kalma en sık oral yolla gerçekleşmektedir (154). Ağız yoluyla alınan bisfenol A gastrointestinal sistemden emiliminin ardından karaciğerde üridin difosfat-glukoronosil transferaz ile metabolize olur. Metabolizasyonu sonrasında bisfenol A glukoronid ve bisfenol A sülfat oluşur. Sülfatlaşma meydana geldiğinde bisfenol A östrojenik faaliyetlerini kaybeder. Fakat bisfenol A'nın nasıl bir oranda glukoronid ve sülfat bileşenlerine ayrıştığı net olarak bilinmemektedir. Serbest androjen indeksi (FAI) ile FAI/lüteinize edici hormon (LH) oranlarında idrar bisfenol A seviyeleri arasında bariz bir ters ilişki ve bisfenol A ile seviyeleri arasında bariz bir pozitif ilişki bulunmuştur (171).

Bisfenol A ile androjenler arasında çift yönlü bir etkileşimin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. In vitro deney fareleri çalışmaları teka intersitisyel hücrelerinin bisfenol A'ya maruz kalmaları neticesinde testesteron sentezinde artışa sebep olduğunu gösterilmiştir. Androjenler karaciğerde bisfenol A klirensi ile serum bisfenol A seviyesini arttırmak için etkileşime girerler (172). Bisfenol A seks hormonu bağlayıcı globüline benzer hareket eden karaciğerde androjen metabolizmalarını değiştirirler (173). Tüm bunların dışında bisfenol A ve testesteron hidroksilaz 2 ve 6'yı inhibe etmek suretiyle testesteron seviyelerini artırır (173).

Günlük bisfenol A alımı insanlarda 1 ug /kg/ gün'den daha az olması gerekliliği belirtilmiştir (168). Fakat farklı in vivo toksikolojik çalışmada bu miktar 0,05mg/kg/gün olarak belirtilmiştir.

Avrupa Gıda Güvenlik Kurumunun yaptığı çalışmalarda ise insan vücudunun tolere edilebildiği bisfenol A miktarı 0,05 mg/kg /gün olarak belirtilmiştir. Biyolojik açıdan aktif yani unkonjuge bisfenol A düzeyleri insanlar için serum aralığını yaklaşık 0.1 -10 ng/ml olacak şekilde saptamıştır (174). Birçok benzer biyolojik izleme dayalı çalışmalara dayanarak insanda beden ağırlığı ve yağ kitlesine etki edebilmesi için gerekli ortalama serum bisfenol A düzeylerinin fareler ve sıçanlardaki unkonjuge bisfenol A serum seviyelerinden daha yüksek olması gerektiği düşünülmektedir (175). Yapılan birçok çalışmalar ve yayınların sayıca artması doğrultusunda bisfenol A'nın yan etkileri; maruz kalınan zamana, doza ve cinsiyet farklılıklarına göre değişebilmektedir.

2.2.2.5 Bisfenol A'nın İnsan Üzerindeki Etkisi ve Obeziteyle İlişkisi

İnsanlar ve hayvanlar üzerine yapılan birçok çalışmada bisfenol A'nın canlılar üzerindeki olumsuz etkileri araştırılmıştır. Yapılan bütün bu çalışmalarda; bisfenol A'nın farklı dokuların enzim aktivitesini ve metabolizmasını etkileyebildiği, hatta bu dokuların hormon reseptörlerinin sayısını ve hormon reseptör geninin aktivitesini değiştirmek suretiyle endokrin sistem üzerinde bozukluklara neden olduğu bilinmektedir.

Bisfenol A, östrojene çok benzemekte (ksenostrojen) olup sentetik bir yapısı vardır. Bu haliyle bisfenol A, klasik nükleer östrojen reseptörü (ER) ve bunun dışında ER α ve ER β ' ya bağlanan bir östrojen agonisti olarak fonksiyon görmektedir (143). Bu sebeple, bisfenol A metabolizması ile alakalı yapılmış olan in vivo ve in vitro çok sayıdaki çalışmalarda bisfenol A'nın östrojenik bir etki gösterdiği bulunmuştur (176). Öte taraftan, bisfenol A'nın etkilerin çoğunlukla östrojenik agonist etkiler olduğu biliniyorsa da östrojen reseptör α üzerinden agonist ve antagonist etkiler gösterdikleri de ileri sürülmektedir. Tüm bunlara ilaveten bu reseptör üzerinden tiroid reseptör etkileşimlerinin olabildiği de birçok çalışmalarda bildirilmiştir (177). Yapılan bazı çalışmalarda; bisfenol A'ya maruz kalmada daha ziyade kronik ve uzun zaman dilimlerinde devam eden düşük dozda maruziyet olmasının söz konusu olduğu ileri sürülmüştür. Bunu destekleyecek nitelikte olacak şekilde, kısa zaman dilimindeki bisfenol A maruziyeti geçici insülin direnci yapabildiği; ancak bu maruziyetin kronikleşmesi durumunda insülin direncinin de kronikleştiği gösterilmiştir (178).

Bisfenol A'nın sperm sayılarında azalma, erken puberte ve endokrin sistemi ilgilendiren çok sayıda etkilerinin olduğu deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bisfenol A'ya

prenatal ve perinatal maruz kalma neticesinde; yüksek doz maruz kalmada fetüsün ölebildiği, düşük doz maruziyette ise intrauterin büyüme geriliği, cinsiyet farklılaşması sorunları, genital malformasyonlar geliştirebildiği ve davranış bozuklukları gibi problemlerin ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (179). Yapılan bazı çalışmalarda perinatal dönemde bisfenol A'ya maruziyeti sağlanan deney hayvanlarının yavrularında tartı alımı olduğu (180), hatta bisfenol A'ya maruziyeti hayatının erken dönemlerinde olanlarda obezite ve hiperlipidemi geliştiği bildirilmiştir (181). İnsanlarda bisfenol A ve obezite ilişkisini araştıran klinik bir epidemiyolojik çalışmada; tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarının dışında beden kütle indeksi (BKİ) ile bisfenol A arasında da bir korelasyon olduğu görülmüştür (182). Bisfenol A'nın beden ağırlığı üzerindeki oluşturabileceği bu olumsuz etkileri östrojenik etkisi sebebiyle ortaya çıkardığı düşünülmektedir (183).

Yapılan çalışmalarda bisfenol A'nın tiroid hormon reseptörüne bağlanma suretiyle T3'ün etkilerini antagonize edebildiği ve çok düşük dozlar bile olsa tiroid hormon reseptörü aracılı gen ekspresyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir (184). Bu bilgiyi destekleyecek nitelikte olacak şekilde; gelişme sürecinde bisfenol A maruziyeti olan farelerde tiroid hormon direnci benzeyen bir hormon profillerinin geliştiği gösterilmiştir (185). Deney hayvanları üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, Bisfenol A'nın farklı psikiyatrik ve gelişime ile ilgili problemlere neden olabileceği; gestasyonel bisfenol A'ya maruz kalmış olmanın anksiyete, saldırganlık ve seksüel dismorfik tercihler oluşturabileceğini ve nörogelişimsel davranışlarda bozuklara neden olduğunu gösterilmiştir (148, 186, 187). Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, otizm ve depresyon gibi bazı bozuklukların yaşamın erken dönemlerinde endokrin bozuculara maruz kalmış olma ile ilgili olabileceği bu alanda yapılan birçok araştırma çalışmasında belirtilmiştir (188, 189). Bunun dışında bisfenol A ve nörogelişimsel sistem ile alakalı yapılan başka birçok çalışmada bisfenol A'nın öğrenme problemlerine ve hafıza bozukluklarına neden olduğu da ileri sürülmüştür (190).

Bisfenol A'nın letal dozu ile alakalı olarak deney hayvanlarında temas sonrasındaki LD50 değerleri balıklar için 4,7 mg/L, sıçanlar için 3250 mg/L olmak üzere tespit edilmiştir. İnsanlar için letal doz bilinmemektedir ancak asıl tehlikenin yüksek dozdan ziyade kronik temas olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (191).

Bisfenol A ile obezite arasındaki ilişkiden ilk olarak Takeuchi ve arkadaşları, over yetmezliği mevcut olan polikistik over hastalığı tanılı 19 hasta ve 26 kontrol vakada yaptığı analizleri 2004

senesinde yayınladıkları çalışmalarında bahsetmişlerdir. Yapılan bu çalışmada olguların serum seks hormonları, insulin, bisfenol A ve BMI'leri değerlendirilmiştir. Hem polikistik over tanısı olan hastaların hem de kontrol grubundaki obez kadın hastaların serum bisfenol A düzeyleri normal BMI olan kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bütün kişiler bir arada değerlendirildiğine bisfenol A değerleri ve BMI'leri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca sadece kontrol grubunda da BMI ve bisfenol A düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon tekrar doğrulanmıştır ($p<0.001$). Bunun dışında bisfenol A ile serum androjen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (192).

NHANES III tarafından 2003 ve 2008 seneleri aralığında yapılmış taramalarda altı yaşında ve altı yaş üzeri bireylerden elde edilen 2517 idrar örneğinde %93 oranında bisfenol A tespit edilmiştir (193). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) 2010 yılındaki raporu doğrultusunda Kanada, bisfenol A'nın zehirleyici bir ajan olduğunu deklere eden ilk ülke olmuştur. Kanada, Avrupa Birliği ve son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri bebek biberonlarında bisfenol A kullanılmasını yasaklamıştır. Bisfenol A'nın insülin direnci gelişmesinde ciddi bir risk etmeni olduğu kanıtlanmışsa da bunun mekanizması daha tam olarak anlaşılmış değildir (194). İdrarda bisfenol A değerleri, obezite ve insülin direnci ilişkilerinin araştırıldığı 40 yaş ve üzeri kişilerde kohort çalışmalarında serum bisfenol A seviyesi yüksek olan bireylerde abdominal obezitenin ve insülin direncinin daha fazla olduğu görülmüştür (195).

2011 yılının Carwile JL ve Michels KB'in NHANES 2003-2006 verileri ışığında yayınladıkları bir çalışmada 18-74 yaşları arasından randomize olarak seçilmiş olan 2747 kişinin bilgileri değerlendirilmiştir. İdrar kreatinin seviyeleri ile düzeltilmiş bisfenol A'nın geometrik ortalaması $2.05\mu\text{g/g}$ kreatinin tespit edilmiştir. İdrar kreatinin seviyeleri ile düzeltilmiş bisfenol A düzeyleri değerlendirilerek araştırmaya katılanlar 4 grupta incelenmiştir. Bisfenol A konsantrasyonu en düşük olan grup ile ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplar karşılaştırılmıştır. Obezite ile fazla kilolu kişilerin sayıları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamış ancak BMI ile bel çevresi değerleri anlamlı bir biçimde giderek arttıkları görülmüştür. Alt gruplar analiz edildiğinde bisfenol A seviyesi ve bel çevrelerindeki artış ile olan ilişki erkeklerde kadınlara göre daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (196).

Çocukluk çağındaki obezite ve bisfenol A ilişkine bakacak olursak; Yi ve arkadaşlarının 2009 senesinde yayımladıkları çalışmada 52 hastadan idrar örnekleri değerlendirilmiştir. Obez çocukların içinde bulunduğu hasta grubundaki çocukların ortalama idrar bisfenol A değeri kontrol grubundaki hastalardan 1.7 kat yüksek olduğu saptanmıştır (197).

Bhandari ve arkadaşlarının 6-18 yaşları arasındaki çocuklarda idrarda bisfenol A seviyesi ile obezite arasındaki ilişkiyi analiz ettikleri çalışmalarında yaş, etnik köken, cinsiyet, fiziksel aktivite, eğitim ve idrarda kreatinin seviyesinden bağımsız olacak şekilde idrar bisfenol A seviyesi ve obezite arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptamıştır. Bisfenol A 'nın asıl olarak adiponektin sekresyonunu azaltmak suretiyle çocukluk çağındaki obezitede insülin direncinden sorumlu olabildiği düşünülmüştür (198). Fakat adiponektin ve serum A düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ve bu konuda değişik sonuçlar ortaya çıkaran çalışmalar da bulunmaktadır Mesela Rönn ve arkadaşları (199) yaptıkları çalışmada serum bisfenol A ile serum leptin, adiponektin ve ghrelin arasında ilişki olduğunu analiz etmiştir. Ve bu çalışmada da serum leptin ve adiponektin ile bisfenol A arasında pozitifbir ilişki; ghrelin ile bisfenol A arasında ise negatif bir ilişki olduğu görülmüştür. Hugo ve arkadaşlarının çalışmalarında ise bisfenol A'ya maruz kalma neticesinde insan yağ dokusundan adiponektin salınmasının azaldığı gösterilmiştir (180).

NHANES çalışmasının 2003-2010 verileri toplanarak yapılmış olan bir başka çalışmada 6 yaş ile 18 yaş arası çalışmaya katılan 2826 çocuğun bisfenol A seviyeleri ile bel çevresi/boyları oranlanarak değerlendirilmiştir. Çocuklar idrardaki bisfenol A değerlerine göre dört gruba ayrılmış olan grupların ortalama düzeyleri karşılaştırıldığında artan bisfenol A düzeyi artan bel çevresi/boy oranı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Alt gruplar değerlendirildiğinde ise bu ilişki erkek çocuklarda anlamlı bulunmasına karşın kız çocuklarında anlamlı bulunmamıştır (200).

Nahar ve arkadaşları 30 tanesi kırsal 30 tanesi kentsel bölgelerden olacak şekilde örneklenen 60 tane kız çocuğun verilerinin NHANES 2009-2012 çalışmasında yaş olarak eşleşecek biçimde seçilen 47 tane kız çocuğun verilerini karşılaştırarak yaptığı çalışmalarında Mısırlı çocukların idrarda bisfenol A değerleri ortanca değeri (0.70ng/ml) NHANES çalışmasındakilere (2.6 ng/ml) oranla daha düşük tespit edilmiştir. Kırsal bölge ya da kentsel bölgelerde yaşayan kız çocuklar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hazır yiyecek tüketilmesi ve bu yiyecekleri saklarken kullanılan

malzemelerin araştırıldığı bir anket de uygulanmış olan çalışmada idrarda yüksek bisfenol A değerleri yiyeceklerin plastik kaplarda muhafaza edilmekle ilgili olduğu bulunmuştur (201).



3. MATERYAL VE METODLAR

Çalışmamız obezite tanılı olup ve başka bir hastalığı bulunmayan 4-18 yaş arası çocuklarla çalışma grubu ile normal tartılı ve tamamen sağlıklı 4-18 yaş arası çocuklarla kontrol grubu oluşacak şekilde planlandı. Çalışmamız bütün detaylarıyla Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kuruluna sunularak gerekli onaylar alındı.

3.1. Çalışma Grubu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran akut veya kronik hastalığı bulunmayan, sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan 4-18 yaş arası obez çocuklar arasından gönüllülük esas alınarak çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubu yine herhangi bir nedenle Harran üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine başvuran akut veya kronik hastalığı bulunmayan sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan tamamen sağlıklı 4-18 yaş arası çocuklardan gönüllü katılım sağlayanlardan oluşturuldu. Katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi. Katılımcılardan sözel olarak ailelerinden yazılı olarak onam alındı.

Çalışmaya katılan 50 tane çalışma grubu ve 50 tane kontrol grubu olmak üzere toplam 100 adet idrar örneği alındı. Ancak cam tüplerde -80°C 'de mühafaza edilen idrar örnekleri çalışmak için tekrar erimeye bırakıldığı esnada 10 adet çalışma grubu ve 10 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 20 tüp kırılıp kullanılmaz hale gelmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 40 obez ve 40 kontrol grubu ile devam edildi.

Yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş BMI persentil eğrisine göre >95 p olanlar obez kabul edilip çalışma grubuna alındı, BMI persentil eğrisine göre BMI persentil değeri <95 olanlar kontrol grubuna dahil edildi.

3.2. Antropometrik Ölçümler ve Değerlendirme Metodu

Bütün hastaların bel çevresi, kalça çevresi, ağırlık ve boyları ölçüldü ve tüm ölçümler eğitimli personel tarafından yapıldı. Bel çevresi esnek olmayan mezura ile ekspriyum sonunda alt kosta ile

spina iliaka arasında en dar yerinden ölçüldü. Kalça çevresi yine esnemeyen mezura ile kalçanın en geniş yerinden olacak şekilde ölçüldü. Tartıları 100 gr ağırlığa duyarlı dijital tartı ile katılımcılar sadece iç çamaşırını kalacak şekilde soyularak yapıldı. BMI ağırlık kğ cinsinden boyların metre cinsinden karesine bölünerek elde edildi.

Ayrıca tüm katılımcıların sistolik ve diastolik tansiyonları yaşına ve kol çevresine göre uygun ölçüde manşon kullanılarak sol koldan kalp hizasında olacak şekilde ölçüldü. Alınan tüm veriler persentil eğrilerine göre bulunduğu aralık tespit edildi ve değerlendirilmeye alındı. Tüm bu ölçümlerin dışında bütün hastaların sosyal yaşantılarında plastik su matarası kullanıp kullanmadığı sorgulandı.

3.3. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya katılan bütün katılımcılardan taze spot idrar örnekleri her kişi için tek kullanımlık olmak üzere cam kaplara alındı ve başka bir temas olmayacak şekilde cam kaplardan cam tüplere aktarıldı. Alınan örnekler -80°C’de çalışma anına dek muhafaza edildi. Çalışma günü numuneler oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı. Ölçümde BOSTER BIOLOGICAL TECHNOLOGY (Kaliforniya, ABD) firmasına ait, katalog numarası EK7128 olan bisfenol A yarışmalı ELISA kiti kullanıldı. Üretici firmanın tariflediği protokole göre numuneler ve kit reaktifleri hazırlanıp bisfenol A düzeyleri ölçüldü. Numune absorbansları Thermo Scientific™ marka, Varioskan™ LUX multimode model (Vantaa, Finlandiya) mikropłaka okuyucuda saptandı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz Metodu

İstatistiksel analizler SPSS 26.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, minimum-maksimum değerler, ortanca, ortalama ve standart sapma: kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde dağılımları verildi. Kategorik bağımsız değişken ile bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare, ortalamaların karşılaştırılmasında ise t-testi ve ANOVA (tek yönlü varyans analizi) kullanılırken, p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırma verilerinin normalliğe uygunluğu test edilip, verilerin normal dağılım göstermemesi durumunda parametrik olmayan testlerden (2 grup olduğundan) Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analiziyle incelenirken normal dağılım göstermeyen parametrelerin arasındaki ilişki

Spearman korelasyon testi ile incelendi. Korelasyon katsayısı (r) ve p olasılık değeri yapılan analiz sonucunda belirtildi. Sonuçların yorumlanmasında anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmış; $p > 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 2019-2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran obezite tanısı olan, 4–18 yaş arasında 40 olgu dâhil edildi. Kontrol grubu olarak ise, yine Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran yaş grubu ve cinsiyetleri uygun, öykü ve yapılan fizik muayenede herhangi bir patoloji saptanmayan kronik bir yakınması ve obezite tanısı olmayan tamamen sağlıklı 40 çocuk alındı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $10,52 \pm 3,686$ ay olduğu görüldü. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $7,30 \pm 2,700$ aydı. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (Tablo 6).

Hasta grubunun cinsiyetleri ve klinik değerleri incelendiğinde; %30'unun kız, %70'inin de erkek olduğu, kilolarına bakıldığında %60'ının >97 persantil, %20'sinin 90-97 persantil, %10'unun 75-90 persantil olduğu saptandı.

Hastaların boyları incelendiğinde; %25'inin >97 persantil, %17,5'inin 3-10 persantil, %15'inin 75-90 persantil, %15'inin de 90-97 persantil olduğu görüldü.

Hastaların Sistolik ve Diastolik Tansiyonlarına bakıldığında; Sistolik Tansiyonları %50'sinin <50 persantil, %37,5'inin 50-75 persantil olduğu ve Diastolik Tansiyonları ise %55'inin <50 persantil, %45'inin de 50-75 persantil olduğu saptandı.

Hastaların boy ve kilo indeksleri incelendiğinde; %82,5'inin >95 persantil, %17,5'inin 95 persantil olduğu görüldü. Bel çevrelerinin ise %75'inin >97 persantil, %20'sinin de 95-97 persantil olduğu ve plastik matara kullanımlarına bakıldığında; %75'inin kullandığı, %25'inin ise kullanmadığı saptandı.

Tablo-1: Hasta grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları

Hasta Grubu		n	%
Cinsiyet	Kız	12	30,0
	Erkek	28	70,0
Kilo Persantil	>97	24	60,0
	>75	1	2,5
	90-97P	8	20,0
	50-75P	3	7,5
	75-90P	4	10,0
	3-10P	7	17,5
	10-25P	3	7,5
Boy Persantil	25-50P	5	12,5
	50-75P	3	7,5
	75-90P	6	15,0
	90-97P	6	15,0
	>97P	10	25,0
	<50	2	5,0
	<50P	22	55,0
50-75P	15	37,5	
90-95P	1	2,5	
Diastolik Tansiyon Persantil	<50	1	2,5
	<50P	22	55,0
	50-75P	17	42,5
VKİ Persantil	>95	33	82,5
	>95P	7	17,5
Bel Çevresi Persantil	95-97P	8	20,0
	95-97	2	5,0
	>97P	30	75,0
Plastik Matara Kullanımı	Evet	30	75,0
	Hayır	10	25,0

Kontrol grubunun cinsiyetleri ve klinik değerleri incelendiğinde; %52,5'inin erkek, %47,5'inin de kız olduğu, kilolarına bakıldığında %25'inin 50-75 persantil, %22,5'inin 25-50 persantil, %22,5'inin 75-90 persantil olduğu saptandı.

Kontrol grubunun boyları incelendiğinde; %32,5'inin 50-75 persantil, %20'sinin 75-90 persantil, %12,5'inin 10-25 persantil, %12,5'inin 25-50 persantil, %12,5'inin de 97 persantil olduğu görüldü.

Kontrol grubunun Sistolik ve Diastolik Tansiyonlarına bakıldığında; Sistolik Tansiyonları %72,5'inin <50 persantil, %22,5'inin 50-75 persantil olduğu ve Diastolik Tansiyonları %82,5'inin <50 persantil, %17,5'inin de 50-75 persantil olduğu saptandı.

Kontrol grubunun boy ve kilo indeksleri incelendiğinde; %27,5'inin 10-25 persantil, %20'sinin 50-75 persantil olduğu görüldü. Bel çevrelerinin ise %30'unun 50-75 persantil, %17,5'inin de 75-85 persantil, %12,5'inin de 25-50 persantil olduğu ve plastik matara kullanımlarına bakıldığında; %52,5'inin kullandığı, %47,5'inin ise kullanmadığı saptandı.

Tablo-2: Kontrol grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları

Kontrol Grubu		n	%
Cinsiyet	Erkek	21	52,5
	Kız	19	47,5
Kilo Persantil	3-10P	6	15,0
	10-25P	5	12,5
	25-50P	9	22,5
	50-75P	10	25,0
	75-90P	9	22,5
	90-97P	1	2,5
Boy Persantil	3-10P	2	5,0
	10-25P	5	12,5
	25-50P	5	12,5
	50-75P	13	32,5
	75-90P	8	20,0
	90-97P	2	5,0
	97P	5	12,5
Sistolik Tansiyon Persantil	<50	2	5,0
	<50P	29	72,5
	50-75P	9	22,5
Diastolik Tansiyon Persantil	<50P	33	82,5
	50-75P	7	17,5
VKİ Persantil	<5P	5	12,5
	5-10P	4	10,0
	10-25P	11	27,5
	25-50P	7	17,5
	50-75P	8	20,0
	75-85P	4	10,0
	85-90P	1	2,5
Bel Çevresi Persantil	<3P	1	2,5
	5-10P	2	5,0
	10-25P	4	10,0
	25-50P	5	12,5
	50-75P	12	30,0
	75-85P	7	17,5
	85-90P	3	7,5
	90-95P	4	10,0
>97P	2	5,0	
Plastik Matara Kullanımı	Evet	21	52,5
	Hayır	19	47,5

Hastaların klinik değerlerine bakıldığında; (4-17) 10,52±3,686 yaş, (16-130) 58,80±23,764 kilo, (94-188) 145,90±21,409 cm oldukları saptandı. Hastaların Sistolik ve Diastolik Tansiyonlarına bakıldığında; Sistolik Tansiyonları ortalamalarının (75-130) 105,85±10,098 olduğu ve Diastolik Tansiyonları ortalamasının ise (55-75) 66,45±4,909 olduğu saptandı. Hastaların VKİ ortalamaları incelendiğinde; (18-37) 26,2307±3,66390 görüldü. Bel çevrelerinin ise (60-120) 87,08±13,889 olduğu ve idrarda BPA düzeyine bakıldığında; (836,84-6641,52) 2883,95±1626,915 pg/ml olduğu saptandı.

Kontrol grubunun klinik değerlerine bakıldığında; (4-15) 7,30±2,700 yaş, (15,1-58,2) 25,320±10,7131 kilo, (98-170) 125,18 ±16,930 cm oldukları saptandı. Kontrol grubunun Sistolik ve Diastolik Tansiyonlarına bakıldığında; Sistolik Tansiyonları ortalamalarının (80-120) 96,95±9,173 olduğu ve Diastolik Tansiyonları ortalamasının ise (50-72) 59,37±4,606 olduğu saptandı. Hastaların VKİ ortalamaları incelendiğinde; (13,04-21,25) 15,523±2,008 olduğu görüldü. Bel çevrelerinin ise (47-83) 59,47±8,231 olduğu ve idrarda BPA düzeyine bakıldığında; (572,24-4815,26) 1949,8903±1019,88952 pg/ml olduğu saptandı.

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubunun puan ortalamalarına göre dağılımları

		Min.	Max.	Ort.	SS.
Hasta Grubu	Yaş	4	17	10,52	3,686
	Kilo	16	130	58,80	23,764
	Boy	94	188	145,90	21,409
	Sistolik Tansiyon	75	130	105,85	10,098
	Diastolik Tansiyon	55	75	66,45	4,909
	VKİ	18	37	26,2307	3,66390
	Bel Çevresi	60	120	87,08	13,889
	İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	836,84	6641,52	2883,95	1626,915
Kontrol Grubu	Yaş	4	15	7,30	2,700
	Kilo	15,1	58,2	25,320	10,7131
	Boy	98	170	125,18	16,930
	Sistolik Tansiyon	80	120	96,95	9,173
	Diastolik Tansiyon	50	72	59,37	4,606
	VKİ	13,04	21,25	15,5233	2,00865
	Bel Çevresi	47	83	59,47	8,231
	İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	572,24	4815,26	1949,8903	1019,88952

Tabloda görülebileceği üzere, hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik yaş ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=4,464$; $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik kilo ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=8,123$; $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik boy ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=4,802$; $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik Sistolik tansiyon ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=4,126$; $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik Diastolik tansiyon ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=6,647$; $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik VKİ ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=16,207$; $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik bel çevresi ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=10,812$; $p<0.05$).

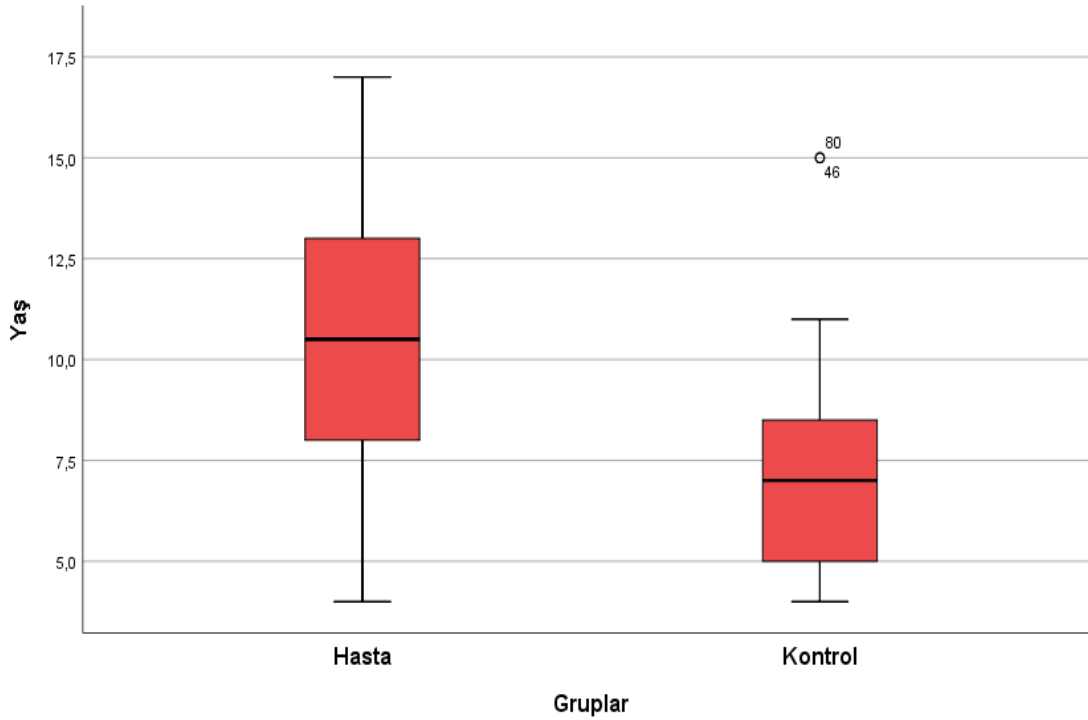
Hasta ve kontrol grubu puanlarının aritmetik İdrarda BPA Düzeyi pg/ml ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi

sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=3,077$; $p<0.05$).

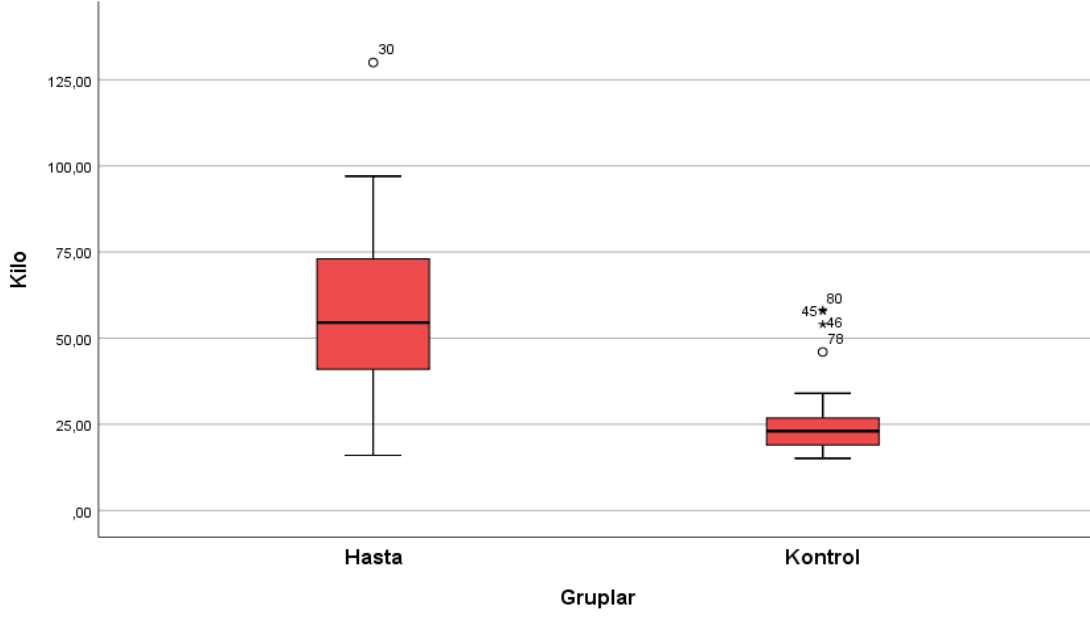
Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun Student t testi sonucuna göre aralarındaki ilişki

	Hasta	Kontrol		
	Ort±SS	Ort±SS	t	p
Yaş	10,52±3,686	7,30±2,700	4,464	0,000
Kilo	58,80±23,764	25,320±10,7131	8,123	0,000
Boy	145,90±21,409	125,18±16,930	4,802	0,000
Sistolik Tansiyon	105,85±10,098	96,95±9,173	4,126	0,000
Diastolik Tansiyon	66,45±4,909	59,37±4,606	6,647	0,000
VKİ	26,2307±3,66390	15,5233±2,00865	16,207	0,000
Bel Çevresi	87,08±13,889	59,47±8,231	10,812	0,000
İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	2883,95±1626,915	1949,8903±1019,88952	3,077	0,003

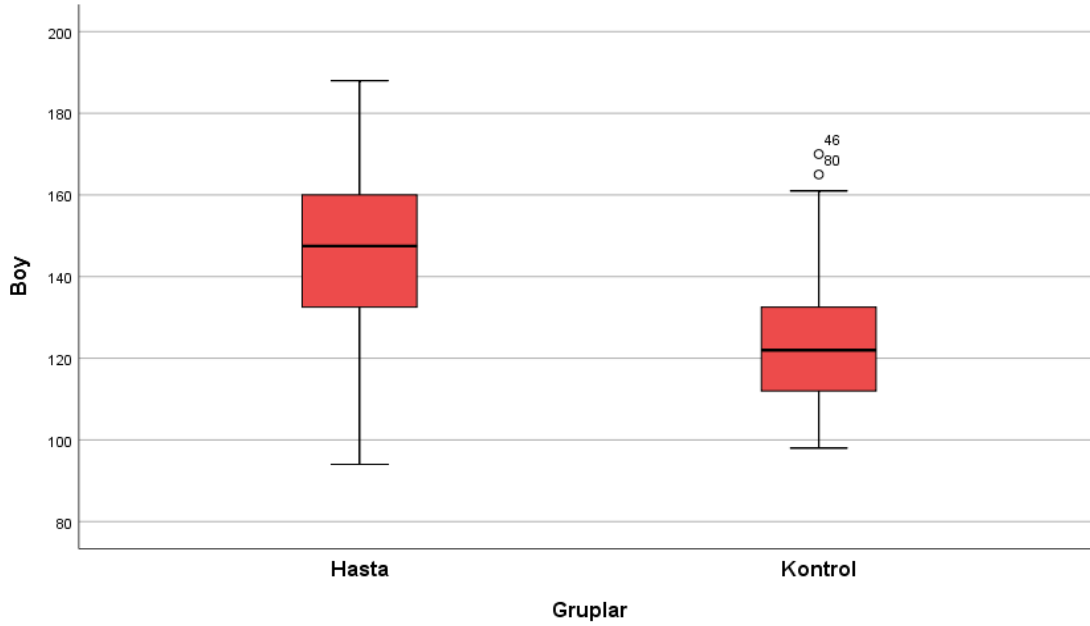
Student t testi



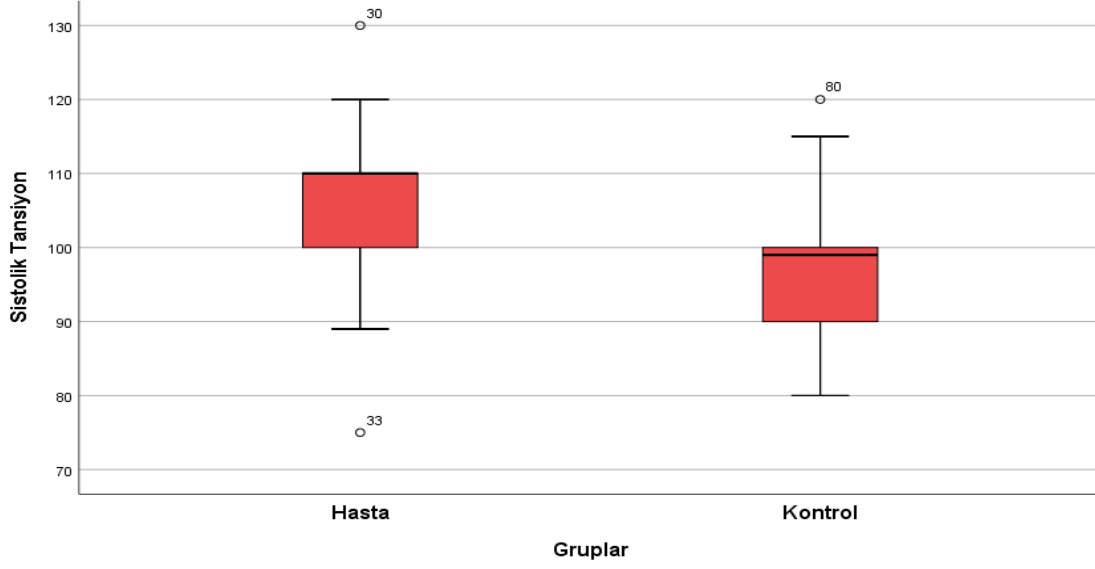
Grafik-1: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun yaşlara göre dağılımları



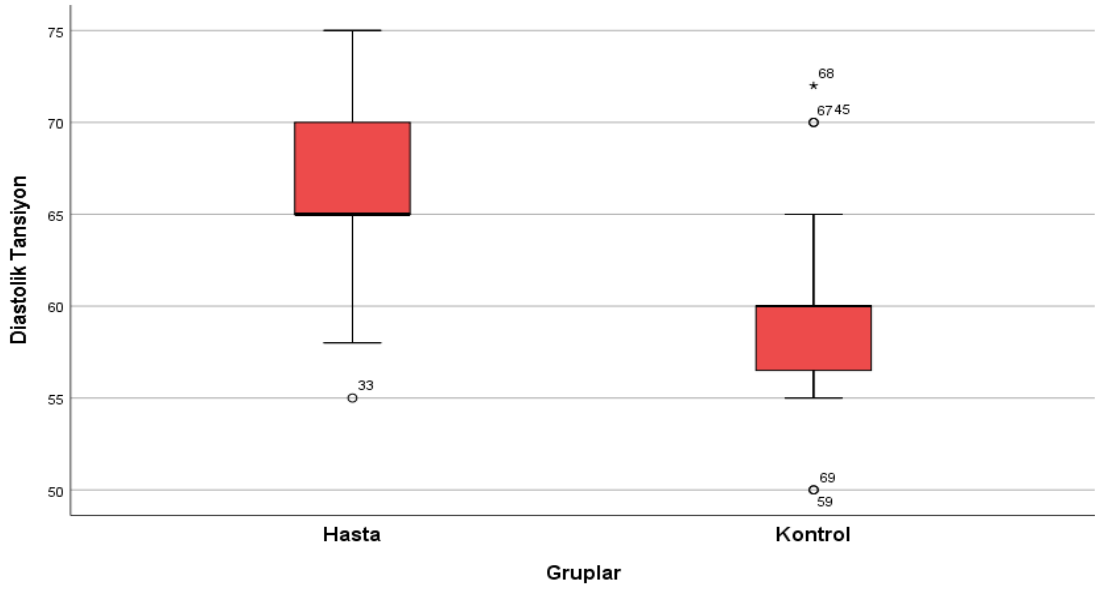
Grafik-2: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun kilolarına göre dağılımları



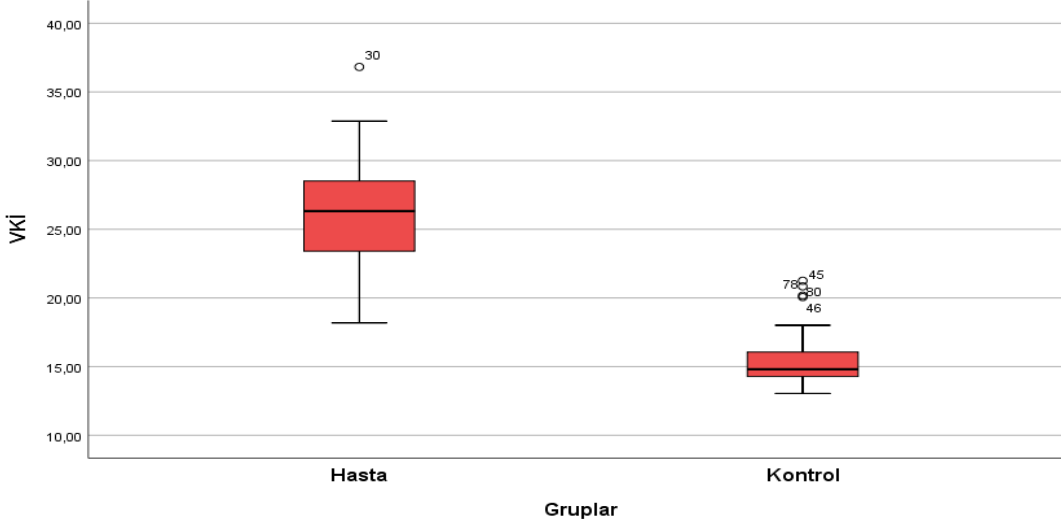
Grafik-3: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun boylarına göre dağılımları



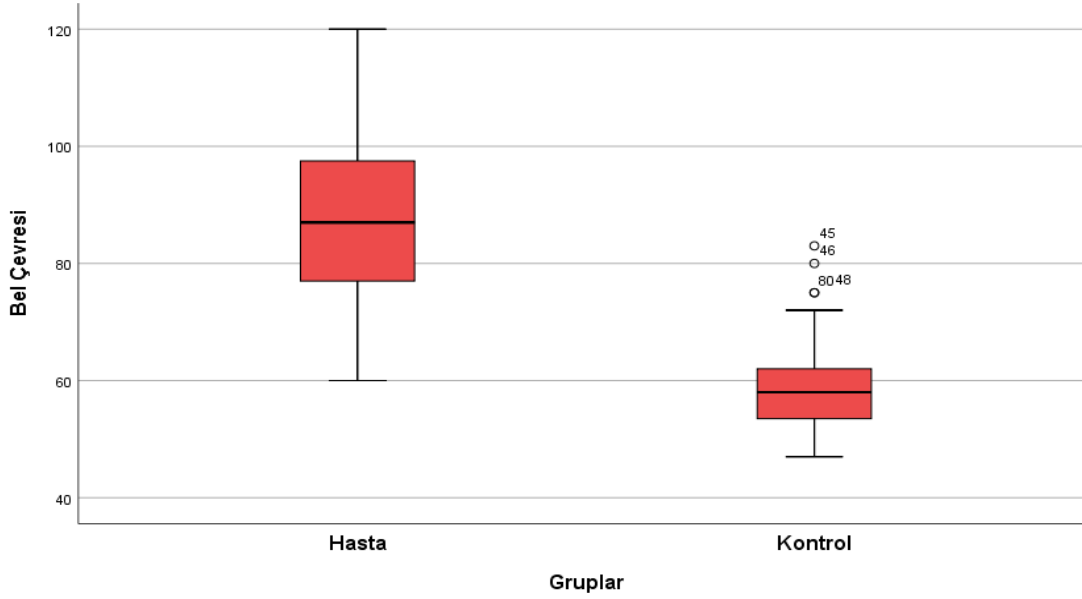
Grafik-4: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun Sistolik tansiyonlarına göre dağılımları



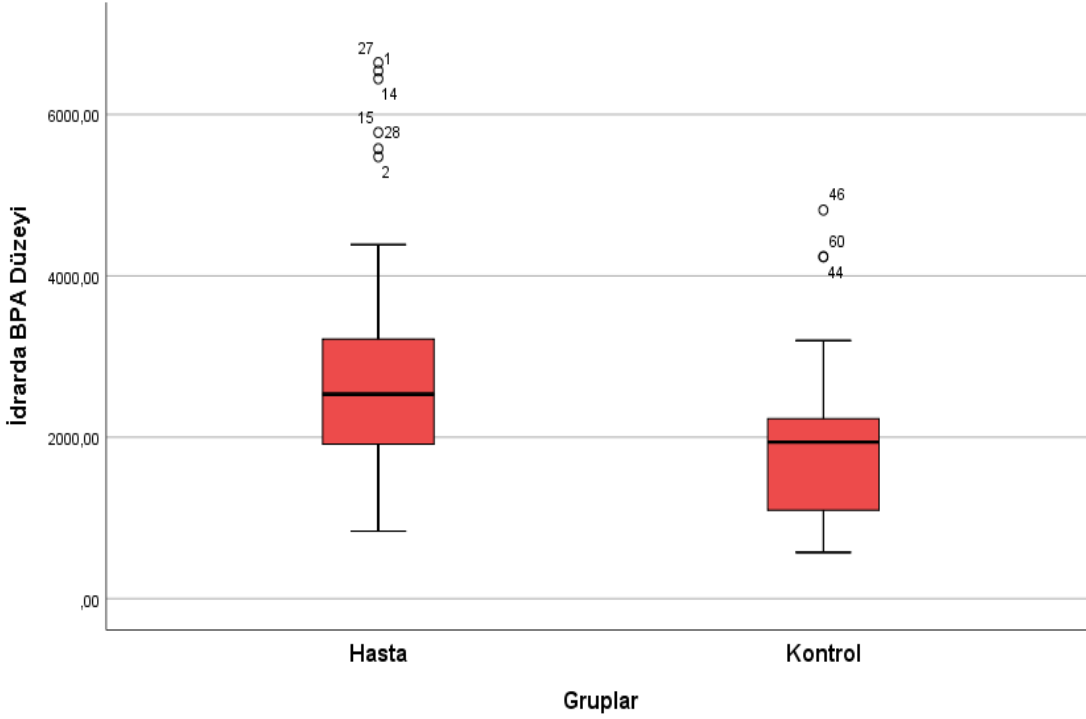
Grafik-5: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun Diastolik tansiyonlarına göre dağılımları



Grafik-6: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun VKİ sonuçlarına göre dağılımları



Grafik-7: Box-plots analizine göre hasta ve kontrol grubunun bel çevrelerine göre dağılımları



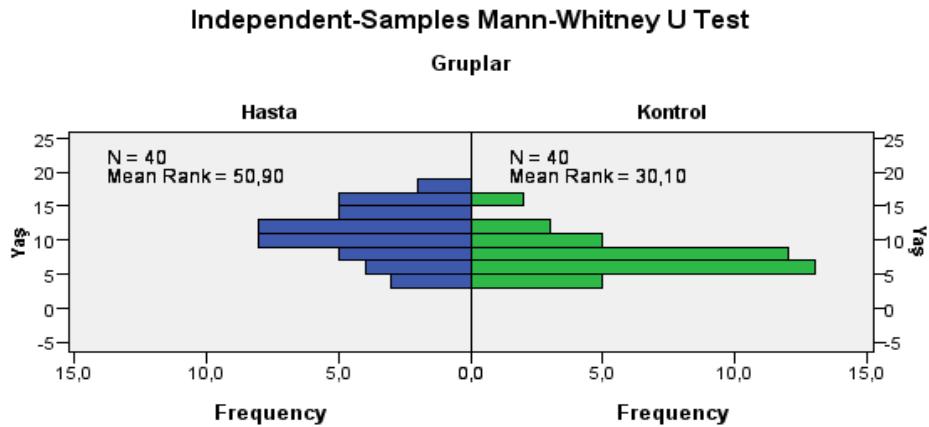
Grafik-8: Box-plots analizine göre Hasta ve Kontrol grubunun İdrarda BPA Düzeyleri

Hasta ve kontrol grubunun yaş, kilo, boy, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, bel çevresi ve idrarda BPA düzeylerinin 4-18 yaş arası çocukların almış oldukları puanlarda, hasta ve kontrol değişkenine göre anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek üzere yapılan non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucunda, gruplar arasında hasta çocukların yaş, kilo, boy, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, bel çevresi ve idrarda BPA düzeyleri lehine istatistiksel açıdan $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucuna göre dağılımları

Hasta ve Kontrol Grubu	N	Ort.	SS.	p
Hasta Yaş	40	10,52	3,686	0,000
Kontrol Yaş	40	7,30	2,700	
Hasta Kilo	40	58,80	23,764	0,000
Kontrol Kilo	40	25,320	10,7131	
Hasta Boy	40	145,90	21,409	0,000
Kontrol Boy	40	125,18	16,930	
Hasta Sistolik Tansiyon	40	105,85	10,098	0,000
Kontrol Sistolik Tansiyon	40	96,95	9,173	
Hasta Diastolik Tansiyon	40	66,45	4,909	0,000
Kontrol Diastolik Tansiyon	40	59,38	4,606	
Hasta VKİ	40	26,2308	3,66390	0,000
Kontrol VKİ	40	15,5233	2,00865	
Hasta Bel Çevresi	40	87,08	13,889	0,000
Kontrol Bel Çevresi	40	59,48	8,231	
Hasta İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	40	2883,9518	1626,91590	0,002
Kontrol İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	40	1949,8903	1019,88952	

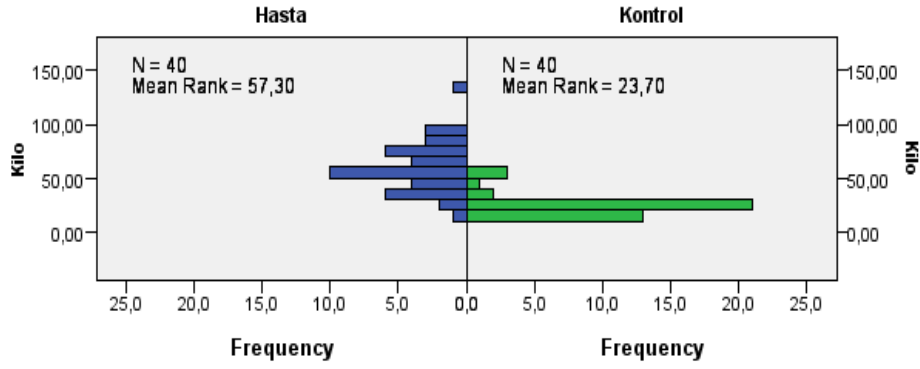
Mann-Whitney U



Grafik-9: Hasta ve Kontrol grubunun yaşlarına göre dağılımları

Independent-Samples Mann-Whitney U Test

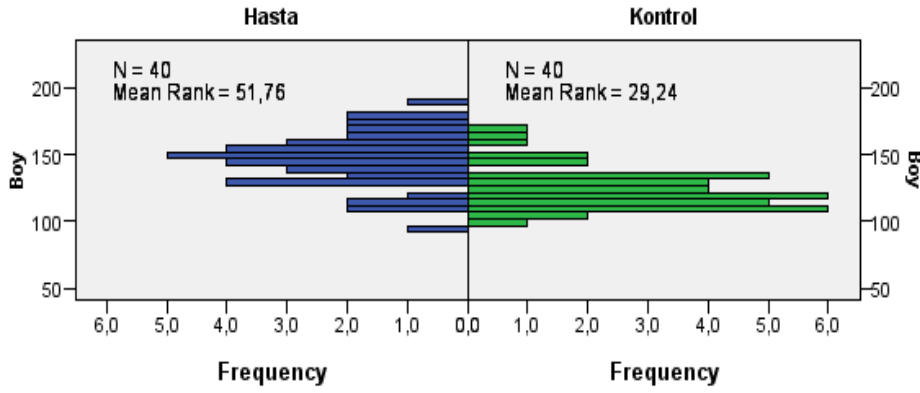
Gruplar



Grafik-10: Hasta ve Kontrol grubunun kilolarına göre dağılımları

Independent-Samples Mann-Whitney U Test

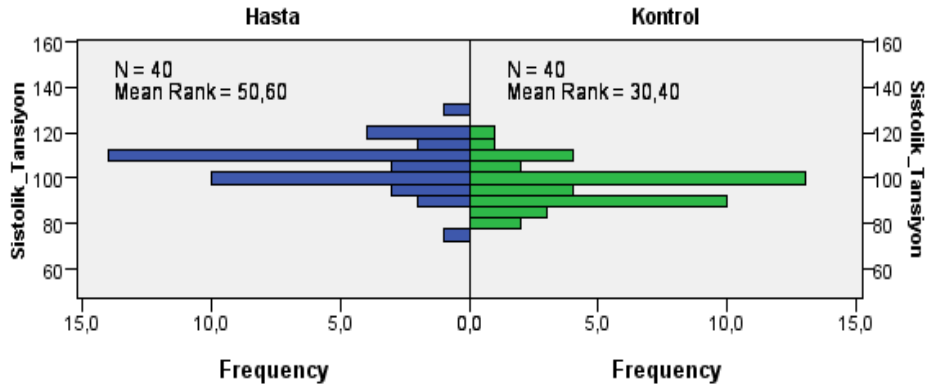
Gruplar



Grafik-11: Hasta ve Kontrol grubunun boylarına göre dağılımları

Independent-Samples Mann-Whitney U Test

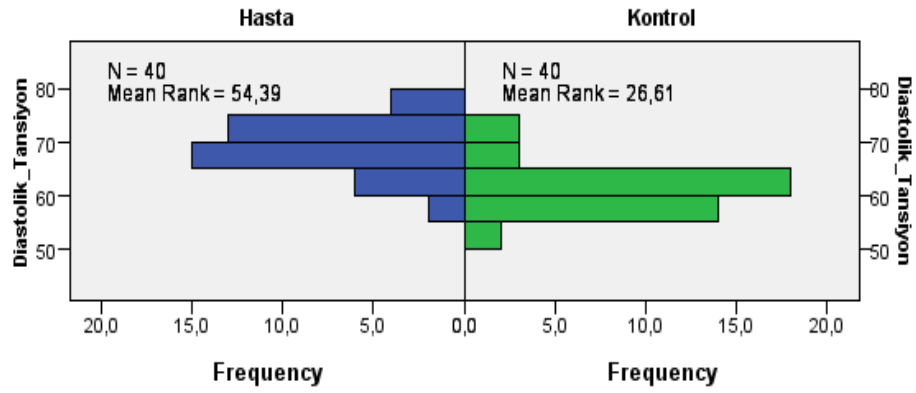
Gruplar



Grafik-12: Hasta ve Kontrol grubunun Sistolik tansiyonlarına göre dağılımları

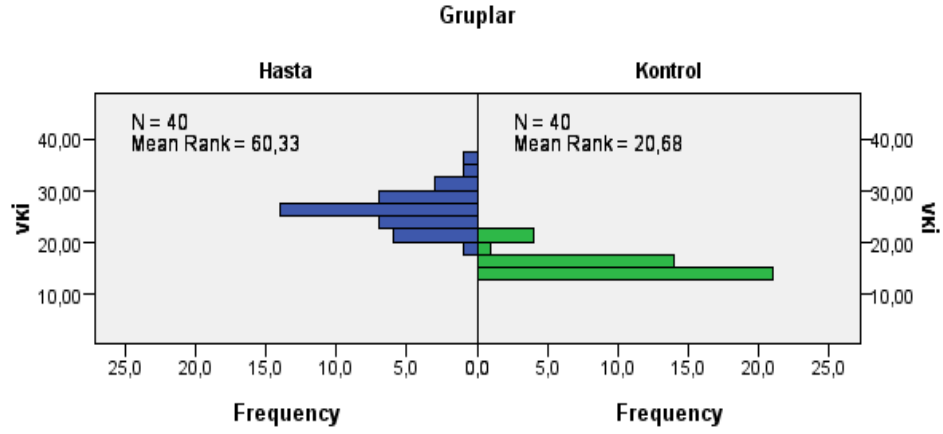
Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Gruplar



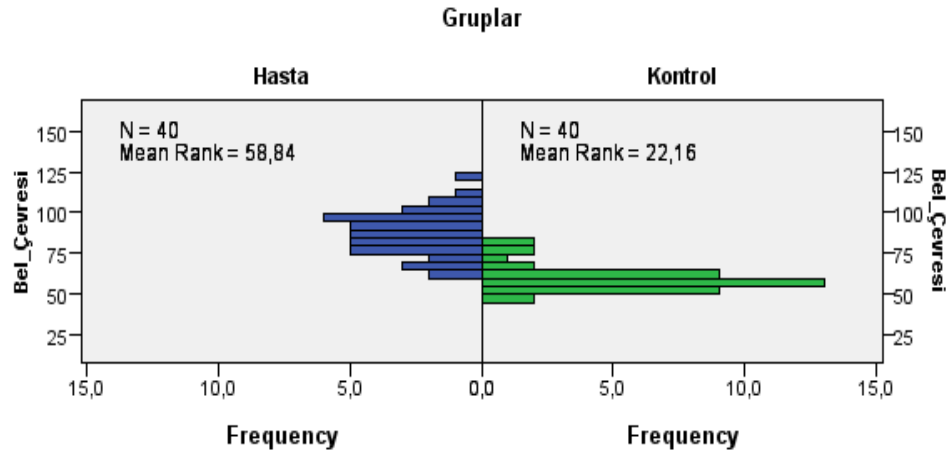
Grafik-13: Hasta ve Kontrol grubunun Diastolik tansiyonlarına göre dağılımları

Independent-Samples Mann-Whitney U Test

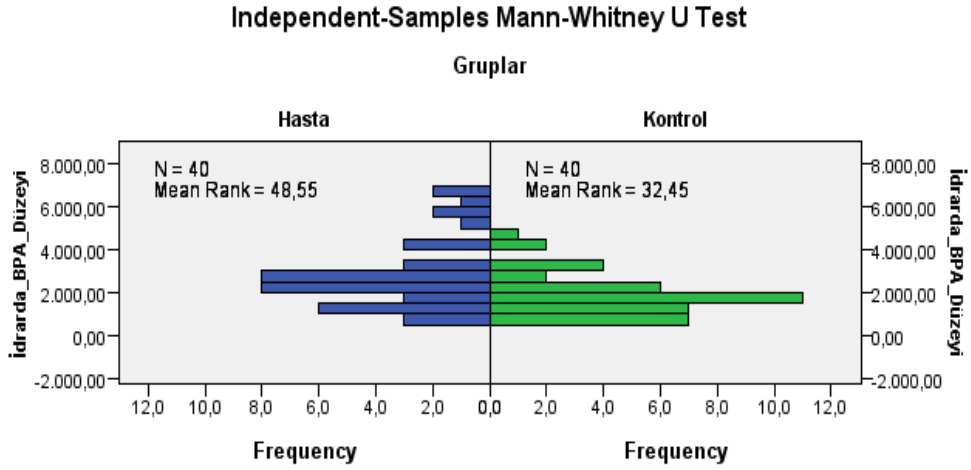


Grafik-14: Hasta ve Kontrol grubunun VKİ'lerine göre dağılımları

Independent-Samples Mann-Whitney U Test



Grafik-15: Hasta ve Kontrol grubunun bel çevrelerine göre dağılımları



Grafik-16: Hasta ve Kontrol grubunun İdrarda BPA düzeylerine göre dağılımları

Hasta grubundaki çocuklardan alınan değerler arasındaki ilişki korelasyon katsayılarına göre incelendiğinde; yaş ile kilo arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,889^{**}$; $p<0,000$). Yaş ile boy arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,908^{**}$; $p<0,000$).

Yaş ile Sistolik tansiyon arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,755^{**}$; $p<0,000$). Yaş ile Diastolik tansiyon arasında normal düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,549^{**}$ $p<0,000$). Yaş ile VKİ arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,809^{**}$; $p<0,000$). Yaş ile bel çevresi arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,838^{**}$; $p<0,000$).

Kilo ile boy arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,958^{**}$; $p<0,000$). Kilo ile Sistolik tansiyon arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,739^{**}$; $p<0,000$). Kilo ile Diastolik tansiyon arasında normal düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,492^{**}$; $p<0,001$). Kilo ile VKİ arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,933^{**}$; $p<0,000$). Kilo ile bel çevresi arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,924^{**}$; $p<0,000$).

Boy ile Sistolik tansiyon arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,728^{**}$; $p<0,000$). Boy ile Diastolik tansiyon arasında normal düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,512^{**}$; $p<0,001$). Boy ile VKİ arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r=0,845^{**}$;

$p < 0,000$). Boy ile bel çevresi arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,912^{**}$; $p < 0,000$).

Sistolik tansiyon ile Diastolik tansiyon arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,653^{**}$; $p < 0,001$). Sistolik tansiyon ile VKİ arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,654^{**}$; $p < 0,000$). Sistolik tansiyon ile bel çevresi arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,700^{**}$; $p < 0,000$).

Diastolik tansiyon ile VKİ arasında düşük düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,364^{*}$; $p < 0,021$). Diastolik tansiyon ile bel çevresi arasında normal düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,471^{**}$; $p < 0,002$).

VKİ ile bel çevresi arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptandı ($r = 0,885^{**}$; $p < 0,002$).

Tablo-6: Hasta grubundaki çocuklardan alınan değerlerin korelasyon katsayılarına göre dağılımları

Hasta Grubu		Yaş	Kilo	Boy	Sistolik Tansiyon	Diastolik Tansiyon	VKİ	Bel Çevresi	İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)
Yaş	r	1	0,889**	0,908**	0,755**	0,549**	0,809**	0,838**	0,025
	p		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,880
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Kilo	r	0,889**	1	0,958**	0,739**	0,492**	0,933**	0,924**	0,032
	p	0,000		0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,843
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Boy	r	0,908**	0,958**	1	0,728**	0,512**	0,845**	0,912**	-0,004
	p	0,000	0,000		0,000	0,001	0,000	0,000	0,982
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Sistolik Tansiyon	r	0,755**	0,739**	0,728**	1	0,653**	0,654**	0,700**	0,142
	p	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,382
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Diastolik Tansiyon	r	0,549**	0,492**	0,512**	0,653**	1	0,364*	0,471**	0,121
	p	0,000	0,001	0,001	0,000		0,021	0,002	0,458
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
VKİ	r	0,809**	0,933**	0,845**	0,654**	0,364*	1	0,885**	0,002
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,021		0,000	0,991
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Bel Çevresi	r	0,838**	0,924**	0,912**	0,700**	0,471**	0,885**	1	0,053
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000		0,746
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	r	0,025	0,032	-0,004	0,142	0,121	0,002	0,053	1
	p	0,880	0,843	0,982	0,382	0,458	0,991	0,746	
	n	40	40	40	40	40	40	40	40

Tablo-7: Kontrol grubundaki çocuklardan alınan değerlerin korelasyon katsayılarına göre dağılımları

Kontrol Grubu		Yaş	Kilo	Boy	Sistolik Tansiyon	Diastolik Tansiyon	VKİ	Bel Çevresi	İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)
Yaş	r	1	0,868**	0,912**	0,749**	0,533**	0,576**	0,653*	0,228
	p		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,157
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Kilo	r	0,868**	1	0,928**	0,665**	0,528**	0,830**	0,813*	0,384*
	p	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,014
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Boy	r	0,912**	0,928**	1	0,719**	0,608**	0,588**	0,710*	0,300
	p	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000	0,060
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Sistolik Tansiyon	r	0,749**	0,665**	0,719**	1	0,718**	0,471**	0,495*	0,069
	p	0,000	0,000	0,000		0,000	0,002	0,001	0,674
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Diastolik Tansiyon	r	0,533**	0,528**	0,608**	0,718**	1	0,314*	0,364*	0,086
	p	0,000	0,000	0,000	0,000		0,048	0,021	0,596
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
VKİ	r	0,576**	0,830**	0,588**	0,471**	0,314*	1	0,776*	0,415**
	p	0,000	0,000	0,000	0,002	0,048		0,000	0,008
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
Bel Çevresi	r	0,653**	0,813**	0,710**	0,495**	0,364*	0,776**	1	0,299
	p	0,000	0,000	0,000	0,001	0,021	0,000		0,061
	n	40	40	40	40	40	40	40	40
İdrarda BPA Düzeyi (pg/ml)	r	0,228	0,384*	0,300	0,069	0,086	0,415**	0,299	1
	p	0,157	0,014	0,060	0,674	0,596	0,008	0,061	
	n	40	40	40	40	40	40	40	40

5. TARTIŞMA

Vücutun enerji dengesinin bozulması olarak da tarif edilebilen obezite psikolojik, metabolik ve sistemsel birçok hastalığa neden olmanın yanı sıra sosyolojik problemlere de yol açmakta ve erişkin dönemde yaşanacak sorunların habercisi durumundadır. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi prevalansı olan önemli bir halk sağlığı sorunudur ve gittikçe artmaktadır. Yaşadığımız çağın teknoloji ve bilişim çağı olması fiziksel aktivite ve doğal yaşamı kısıtlayıp sanal yaşamı dayatmakta ve bu sorunu daha da derinleştirmektedir. Modern yaşamın beraberinde getirdiği telaş ve iş temposu fast food yemekler, ambalajlı gıdalar, tek kullanımlık mutfak eşyaları, uzun ömürlü kutulanmış içecekler gibi birçok endokrin bozucu ajan içeren pratik ürünleri hayatımıza dahil etmiştir. Bu endokrin bozucu ajanların başında yüksek ısıya ve darbeye dayanıklılık, saydamlık, polimerlere iyi uyum gösterme gibi özellikleri olan bisfenol A gelmektedir. Konserve kutularının iç yüzeyleri, diş dolgusu, içme suları, biberonlar, emzikler, oyuncaklar, elbiseler gibi kaynaklarda sıkça bulunan BPA dünyada üretimi en fazla olan kimyasal maddedir. Bu çalışmamızda bu iki güncel halk sağlığı probleminin birbiriyle olan ilişkisini inceledik.

Günlük yaşamımızda dokunduğumuz, tükettiğimiz hatta soluduğumuz havanın içinde bulunabilen BPA dünya genelinde çok yaygın kullanım alanları mevcuttur. Bu alanların giderek artıyor olması, sadece insanlarda değil tüm canlılar ve ekosistem üzerindeki olumsuz etkileri ve yarattığı çevre kirliliği nedeniyle bilim insanları tarafından BPA'nın toksik etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak insanlar üzerine yapılan çalışmalar yeterli değildir özellikle çocuk sağlığı üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalar ise çok azdır.

İnsanlarda BPA maruziyeti çeşitli yollarla olmaktadır. Bununla ilgili olarak Wilson ve ark. 2007 yılında yaşları 1.5-5 arasında 275 küçük çocukta yaptıkları bir çalışmada BPA ve diğer fenollere maruziyetin gıda, hava ve ev tozu gibi çeşitli kaynaklardan gelen BPA düzeylerinin ölçümlerine dayanarak asıl bulaş yolunun %99 diyet kaynaklı olduğu sonucuna varmıştır. Musluk suyunda ön araştırma yaptıklarında BPA'ya rastlamadıkları için ana çalışmada buna bakmamışlardır (202).

İlk olarak 2002 yılında, Völkel ve ark. BPA maruziyetinden sonra insan vücudunda BPA farmakokinetiğini rapor etmiştir. Yaptıkları bu çalışmada, altı gönüllüye döteryum ile işaretli BPA (5 mg) oral yolla vermiş ve 42 saat boyunca hem kanda hem idrarda eliminasyonunu

gözlemlemiştir. Her altı saatte bir alınan idrar örneklerinde ilk altı saatlik sonucun zirve yaptığını (19.1 µmol; 4.360 ng / mL) gözlemlemiştir ve idrar eliminasyon yarılanma ömrünü 5.4 saat olarak bildirmiştir (203). Daha sonra 2005 yılında yine Völkel ve ark. başka bir çalışmada altı gönüllü katılımcıya daha düşük dozda işaretli BPA (25µg) vermiş ve yedi saat boyunca kan ve idrar düzeylerini takip etmiştir. Bu çalışmada idrar BPA düzeylerini 1-3 saatte pik (42 nmol;9.6 ng/ml) yaptığını gözlemlemiştir ve üriner eliminasyon yarılanma ömrünü 4 saat olarak bildirmiştir (204). Tsukioka ve ark. ise 2004 yılında bir gönüllü katılımcıya döteryum ile işaretli 100 µg BPA vermiş ve 26.5 saat boyunca idrar BPA düzeylerini ölçmüştür. İdrar BPA düzeyleri ilk 30 dakika(90ng/ml) ile pik yapmış ve 5 saat içinde bazal çizgiye (2.2ng/ml) geri dönmüştür. Daha sonra 25 gönüllü katılımcıya işaretli 50 µg BPA vermiş ve verilen BPA'nın ortalama %76'sının 5 saat içinde idrar ile elemine edildiğini bulmuşlardır (205).

Çalışmamızın yaş dağılımlarına baktığımızda obez grubunun yaş ortalaması 10,52±3,686 ay olduğu görülüyorken kontrol grubunun yaş ortalaması ise 7,30±2,700 ay olduğu görülmektedir. Her ne kadar obez ve kontrol grupları arasında ortalama yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu (Tablo 6) tespit edilse de; yapılan birçok çalışmada yaş faktörünün göz ardı edilebileği yönünde kaniya varılmıştır. Örneğin PORNKUNWILAI ve ark. yaşları 3-18 arası olan 378 taylandlı çocuk katılımıyla yaptıkları bir çalışmada üriner BPA düzeyleri yaş kategorileri arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir (206).

Çalışmamızın hasta grubu ile kontrol grubunun cinsiyet dağılımlarını incelediğimizde; çalışma grubunun ; %30'unun kız, %70'inin de erkek olduğunu, kontrol grubunun ise %52,5'inin erkek, %47,5'inin de kız olduğunu görmekteyiz.2012 yılında Trasende L ve ark. yaptıkları çocuklarda ve ergenlerde obezite ile BPA ilişkisini inceleyen geniş katılımlı bir çalışmada; erkek katılımcılarda ilişki daha güçlü olmasına rağmen, etkileşim terimleri anlamlı değildi, bu da cinsiyet ve idrar BPA konsantrasyonu arasında bir etkileşim olmadığını düşündürmektedir (3 çeyrek için de $P = .30$). Log transforme edilmiş idrar BPA konsantrasyonları, dörtlü konsantrasyonlar ile ikame edildiğinde, cinsiyet ile idrar BPA konsantrasyonu arasında anlamlı bir etkileşim bulunmadığını ($P = .23$) bildirmiştir(193).Yine idrar BPA düzeylerinin incelenmesinde cinsiyet faktörünün değerlendirilmesini konu alan bir çalışmada 30 Koreli erişkinin HPLC (High Performance Liquid Chromotography) ile analizi yapılan idrar örneklerinde BPA düzeyleri erkeklerde ortalama 2.82 ng/ml, kadınlarda ortalama 2.76 ng/ml bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark gösterilememiştir(207).Do Minh ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada; çoğu epidemiyolojik

çalışmada olduğu gibi, üriner BPA ve obezite arasındaki ilişkide cinsiyete göre etki modifikasyonu kanıtı bulamamıştır (208).

Çalışmamızda kontaminasyonu en aza indirmek için her hastadan eşit miktarda spot idrar örneği cam kaplara alınıp başka bir temas olmadan cam tüplere alınmıştır. Alınan idrar örneklerinin BPA ölçümünde BOSTER BIOLOGICAL TECHNOLOGY (Kaliforniya, ABD) firmasına ait, katalog numarası EK7128 olan bisfenol A yarışmalı ELISA kiti kullanıldı. Üretici firmanın tariflediği protokole göre numuneler ve kit reaktifleri hazırlanıp bisfenol A düzeyleri ölçüldü. Numune absorbansları Thermo Scientific™ marka, Varioskan™ LUX multimode model (Vantaa, Finlandiya) mikropilaya okuyucuda saptandı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. 2011 yılında Xiaoyun Ye ve ark. yaptıkları bir çalışmada spot idrar, sabah alınan ilk idrar ve 24 saatlik idrar örneklerinin BPA derişimini incelemiş ve yaptıkları çalışmanın neticesinde alınan spot idrardaki BPA düzeyinin o toplumdaki BPA maruziyeti gösterebileceği kanısına varmışlardır (209).

Literatür taraması yaptığımızda dünyada ve ülkemizde çok az sayıda da olsa çalışmaya rastlanmıştır ve çalışma sayısının yakın zamanda artmış olması dikkat çekicidir. BPA'nın insan sağlığı ile ilişkisini konu alan en geniş kapsamlı çalışmalar merkezi ABD'de olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Programı (NHANES) bünyesinde yapılmıştır. Yine NHANES bünyesinde 2012 yılında Trasende ve ark. yaptıkları bir çalışmada medyan idrar BPA konsantrasyonu 2.8 ng/mL (çeyrekler arası aralık, 1.5-5.6) olarak bulmuştur. Katılımcıların 1047'sinin (% 34.1 (SE,% 1.5)) fazla kilolu ve 590'ının (% 17.8 (SE,% 1.3)) obez olduğunu belirtmiştir. En düşük idrar BPA çeyrek dilimindeki çocukların tahmini obezite prevalansı daha düşük olarak (% 10.3 (% 95 CI,% 7.5 -% 13.1)) 2. çeyreklerde bulunanlara göre (% 20.1 (% 95 GA,% 14.5 -% 25.6)), 3 (% 19.0 (% 95 GA,% 13.7 -% 24.2)) ve 4 (% 22.3 (% 95 CI,% 16.6 -% 27.9)) tespit etmiştir(193). Becker ve ark. Alman çocuklarda idrarda BPA düzeyini incelerken BPA için 50. Persantil değerleri 3-5 yaş için 3.53, 6-8 yaş için 2.81, 9-11 yaş için 2.13, 12-14 yaş için 2.6 µg /L bulmuştur (210). Covaci ve ark. 2015 yılında Avrupa'da, 5- 12 yaş arası altı Avrupa ülkesindeki çocuklardan oluşan idrar BPA'sını tahmin eden geniş bir çalışmada idrar BPA medyan değerini 1.97 µg / L olarak tespit etmiştir(211). Pornkunwilai ve ark. 378 Taylandlı çocuklardan yaptıkları çalışmada ortalama idrar BPA seviyeleri normal ağırlık, aşırı kilolu ve obez çocuklarda sırasıyla 0.67 (0-1.48), 0.62 (0-1.13) ve 0.78 (0.39-1.7) ng / mL ve tahmini günlük BPA alım miktarı normal ağırlık, fazla kilolu ve obez çocuklarda sırasıyla 0.5 (0-1.32), 0.45 (0-1.03) ve 0.65 (0.3-2.04) olarak tespit etmiştir(206). Zifeng Zhang ve ark. 2011 yılında 7 asya ülkesinde idrar BPA konsantrasyonlarına dayanarak, toplam

günlük alım miktarını tahmin etmiştir. Sonuçlar BPA'nın %94'te tespit edildiğini göstermiştir. Numunelerin % 3'ü <0.1 ila 30.1 ng / mL arasında değişen konsantrasyonlarda analiz edilmiştir. Yedi ülkeden tüm numune seti için BPA'nın geometrik ortalama konsantrasyonu 1.20 ng / mL olarak tespit edilmiş ve en yüksek BPA konsantrasyonu Kuveyt (medyan: 3.05 ng / mL, 2.45 µg / g kreatinin), ardından Kore (2.17 ng / mL, 2.40 µg / g), Hindistan'dan (1.71 ng / mL, 2.09 µg / g), Vietnam (1.18 ng / mL, 1.15 µg / g), Çin (1.10 ng / mL, 1.38 µg / g), Malezya (1.06 ng / mL, 2.31 µg / g) ve Japonya (0.95 ng / mL, 0.58 µg / g). Çalışılan beş yaş grubu arasında (≤ 19 , 20–29, 30–39, 40–49 ve ≥ 50 yıl), en yüksek medyan BPA konsantrasyonu ≤ 19 yaş grubundaki idrar örneklerinde bulunmuştur. Cinsiyetler (erkek ve kadın) veya ikametgah (kırsal ve kentsel) arasında BPA konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Kuveyt, Kore, Hindistan, Çin, Vietnam, Malezya ve Japonya'daki nüfus için tahmini ortalama günlük BPA alımı sırasıyla 5.19, 3.69, 2.90, 2.13, 2.01, 1.80 ve 1.61 µg / gün olarak tespit edilmiştir (212). Türkiye'nin Mersin ilindeki bireylerin idrarda BPA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Battal ve ark. yaptıkları çalışmada belirlenen ortalama BPA miktarı şehir merkezinde yaşayan bireylerde 0.46 µg/g kreatinin, kırsal bölgede yaşayan bireylerde ise 0.37 µg/g kreatinin olarak, ortalama BPAG miktarı şehir merkezinde yaşayan bireylerde 60.56 µg/g kreatinin, kırsal bölgede yaşayan bireylerde ise 30.28 µg/g kreatinin olarak belirlemiştir (213).

Türkiye'de ise çocukluk çağı obezitesi ile BPA maruziyetini konu alan ve idrar BPA düzeylerini inceleyen bildiğimiz kadarıyla sadece iki çalışma mevcuttur. Egzojen obezitesi olan çocuklarda BPA maruziyeti ve idrar BPA düzeylerini değerlendirmeyi amaçlayan Ellialtı ve ark. çalışmalarında idrar BPA konsantrasyonları 0.5–62.8 µg/l ve 0.5–166.3 µg/g kreatinin arasında tespit etmiştir; ayrıca kontrol grubuna göre egzojen obezite tanılı grupta idrar BPA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (214). İkinci çalışma ise Gümüş ve ark. 2015 yılında İstanbul'da yaptığı obez çocuklarda idrarda BPA düzeyinin incelemesini konu alan çalışmadır. Bu çalışmada normal tartılı, fazla tartılı ve obez olamak üzere toplam 172 çocuktan oluşan 3 grup oluşturulmuştur. Yaşları 4-18 arası olan katılımcıların bu çalışmada kreatinin ile düzeltilmiş idrar BPA 50.persantil düzeyi 0.056 µg / g kreatinin olarak tespit edilmiştir. Kreatinin ile düzeltilmiş BPA değerleri persantil aralığına göre oluşturulan gruplarda artan BPA persantili ile fazla tartılı ve obez toplam prevalansında giderek artan bir yüzde görülmüştür (2. grupta %59.1, 3. grupta % 64.3, 4. grupta %65.1). Bu çalışmada yapılan analizlerde artan idrar BPA değeri ile obezite ve fazla tartılı olma sıklığında artışın beraber görüldüğünü düşündürse de istatistiksel olarak kanıtlanamamıştır (215).

Çalışmamızın hasta grubu idrarda BPA düzeyine bakıldığında; (836,84-6641,52) 2883,95±1626,915 pg/ml, kontrol grubu idrarda BPA düzeyine bakıldığında ise (572,24-4815,26) 1949,8903±1019,88952 pg/ml olduğu saptandı. İdrarda BPA düzeyinin standartize edilmiş evrensel bir referans aralığı bulunmamaktadır. Bunun nedeni her ülkenin her bölgenin hatta her şehrin BPA maruziyetinin sanayileşme, gelişmişlik düzeyi, kentsel yaşam ve sağlık bilinci gibi faktörlere bağlı olarak farklı olmasıdır. Literatür ile kıyaslanacak olursa sonuçlarımıza göre ABD ve Avrupa'ya göre daha düşük Tayland, Japonya ve Çin gibi ülkelere göre daha yüksek BPA maruziyeti olduğu yorumu yapılabilir. Türkiye örneklerinde Ellialtı ve ark. Ankara'daki çalışmada gruplar arasındaki ortalama BPA değerleri 18.4 ± 12.3 µg/l, 6.0 ± 4.6 µg/l (214) olup çalışmamızın sonuçlarından çok yüksek, Gümüş ve ark. İstanbul'da oluşturdukları gruplardan aldıkları sonuçlara göre obez grubu 67,1 fazla tartılı grubu 43,86 normal tartılı grubu 54,12 µg/l (215) olup yine sonuçlarımızdan çok yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni bu iki metropol ile kıyaslandığında bulunduğumuz şehrin daha az sanayileşmiş olması ve nispeten kırsal bölge olması olabilir.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu puanlarının aritmetik idrarda BPA düzeyi pg/ml ortalamalarının anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan eşleştirilmiş grup t testi sonucunda, aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t=3,077; p<0.05). Yine hasta grubu ve kontrol grubunun idrarda BPA düzeylerinin 4-18 yaş arası çocukların almış oldukları puanlarda, hasta ve kontrol değişkenine göre anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek üzere yapılan non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucunda, gruplar arasında hasta çocukların idrarda BPA Düzeyleri lehine istatistiksel açıdan (p=0.002, p<0.05) ileri düzeyde anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu konuda daha önce yapılmış çalışmaların çoğu obezite ile idrarda BPA arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulmuştur, geri kalan çalışmalarda ise anlamlı bulunmasa da obez hastalarda idrarda yüksek BPA sonucuna ulaşmıştır. Sonuçlarımız literatür ile tutarlıdır.

Çalışmamızda yaş, boy, BMI, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, VKİ, bel çevresi gibi parametrelerin birbirleriyle ve idrar BPA düzeyi ile korelasyonları çalışıldı ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ancak bu parametrelerin obezitede doğal olarak yüksek çıkacağı beklenildiği için dikkate alınmadı.

Do Minh ve ark. 2017 yılında Kanada'da yaşları 18-79 arasında değişen 4733 erişkin katılımcı idrarda BPA ile obezite ilişkisini araştırmış idrar BPA düzeyinin BMI tanımlı genel

obezite ile doza bağılı bir şekilde pozitif ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin diyetle ilişkili faktörler de dahil olmak üzere potansiyel çelişkileri kontrol ettikten sonra da devam ettiğini bulmuştur. Bu bulguların, ABD ve Çin'deki yetişkinlerin diğer büyük ölçekli kesitsel çalışmalarıyla ve çocuklarda yapılan çalışmalarla tutarlı olduğunu bildirmiştir (208). Bir başka çalışmada Bhandari ve ark. yaşları 6-18 arasında olan 2200 ABD'li çocuğun katılımıyla büyük bir ulusal örneklem örneğinde, artan idrar BPA düzeyleri ile obezite arasında bağımsız bir pozitif ilişki bulduklarını bildirmiştir (216).

Çocuk ve erişkin obez hastalarda idrarda BPA düzeyleri çokça çalışılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmış olsa da BPA maruziyetinin obeziteye nasıl bir mekanizma ile yol açtığı, bunun obezite için bir sebep mi veya sonuç mu olduğu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Diğer dokulara oranla adi poz dokuda yaklaşık 3 kat daha fazla biriken lipofilik yapısından dolayı normal tartılılara göre yağ dokusu oranı yüksek olan obez hastalarda daha fazla BPA birikiyor olabilir. BPA'nın en önemli bulaş yolunun oral olduğunu düşünürsek obez hastalar normal tartılılara göre daha fazla yiyecek tüketip daha fazla BPA'ya maruz kalmış olabilir. Yine obezler önemli BPA kaynakları olan daha fazla konserve soda veya ağır paketlenmiş, işlenmiş gıdalar tüketiyor olabilir. Bu nedenle, daha yüksek BPA obezite nedeni değil, obezite ile ilişkili diyet alışkanlıklarının bir yan ürünü olabilir. Alternatif olarak, BPA'nın ana kaynağının diyet olduğu düşünüldüğü için, aşırı kilolu bireylerin normal kilolu insanlardan daha fazla kalori tüketmesi ve normal kilolu bireylerden daha yüksek idrar BPA konsantrasyonlarına neden olması mümkündür. Aşırı kilolu insanların BPA'yı normal kilodakilerden farklı metabolize etmesi de mümkündür ve bu da idrar BPA konsantrasyonlarında gözlenen farklılıklara neden olur (217). Bununla birlikte, erken yaşamda uzun süre BPA'ya uzun süre maruz kalmak daha kalıcı yan etkilere neden olabilir ve erişkin yaşamında metabolik ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalık riskini artırabilir (218,219).

Diğer bir olası mekanizma ise BPA'nın adinopektin üzerinden etki ediyor olabileceğidir. Adiponektin, kastaki yağ asidi oksidasyonunu ve glikoz metabolizmasını artırır ve glikoz çıkışını azaltır ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca anti-enflamatuar ve anti-aterojenik etkilere sahiptir (220). Düşük dozlarda BPA'ya uzun süre maruz kalmak adipogenezi bozar ve adiposit metabolik disfonksiyonuna neden olarak obezite ile ilişkili hastalık gelişme riskini artırır (221). Ayrıca BPA, FABP4, CD36 ve PCSK1 gibi genlerin ekspresyonunu düzenleyerek adipositlerin sayısını ve boyutunu artırır (222).

Correia-Save ark. Portekizli 4-18 yaş arası 110 çocukta BPA'ya maruz kalma değerlendirmesi yapmak üzere normal diyetle beslenen zayıf/normal kilolu ve zayıflamak için sağlıklı diyetle beslenen fazla kilolu/obez olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Sabah idrarları toplanıp BPA düzeyleri tespit edilmiştir. Hemen hemen tüm çocuklar BPA'ya maruz kalmış örneklerin %91'i LOQ (nicelik sınırı) 0.1 µg / L'nin üzerinde bulmuştur. Normalize edilmemiş ve kreatininle düzeltilmiş değerler için medyan (95. persentil) üriner BPA seviyeleri sırasıyla 1.89 µg / L (16.0) ve 1.92 µg / g kreatinin (14.4) olarak tespit edilmiştir. Normal diyet grubundaki BPA seviyeleri sağlıklı diyet grubundan daha yüksek görülmüş, ancak farklılıklar anlamlı görülmemiştir. Ancak hesaplanan günlük BPA alımları, normal diyet grubundaki çocuklarda sağlıklı diyet grubundaki çocuklara göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Medyan (95. persentil) günlük alımlar, normal diyet grubunda 41.6 (467) ng / kg vücut ağırlığı / gün ve sağlıklı diyet grubunda 23.2 (197) ng / kg vücut ağırlığı / gün olmuştur. Çoklu lojistik regresyon analizi, sağlıklı diyet grubundaki çocukların normal diyet grubundaki çocuklardan% 33 daha düşük alım aldığını ortaya koymuştur (OR 0.67;% 95 CI 0.51-0.89) (223).Bu çalışma obezitenin idrarda BPA düzeyine pozitif bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Bu etki mekanizmasını aydınlatmak için çeşitli nedensellik araştırmaları yapılmıştır. BPA maruziyetinin çocukluk çağı obezite riski üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere Kim KY ve ark. 2019 yılında, iki taraflı meta-analizler yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda çocukluk çağı obezitenin BPA maruziyetiyle ilişkili olduğu gösterilirken, BPA maruziyetinin çocukluk çağı obeziteyle ilişkili olmadığı sonucuna varmıştır (BPA maruziyeti obez olma riskini artırırken, obez olma durumu BPA'ya maruz kalma riskini arttırmamaktadır). Bununla beraber BPA maruziyetinin çocukluk çağı obeziteye yol açabileceğini göstermiştir. Sonuçlar, göreceli olarak yüksek BPA maruziyet grubunun, nispeten düşük BPA maruziyet grubuna göre çocukluk çağında obezite riskinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (224).

Çocukluk çağı obezitenin gelişim mekanizmasının yaş, cinsiyet, genetik, davranışsal alışkanlıklar gibi etkenlere bağlı multifaktöriyel olup ve açıklanamayan daha birçok faktörün olması çalışmamızı zorlaştırmıştır. Bunun yanı sıra BPA vücuttan uzaklaştırılmasının çok hızlı olması ve ilk 6 saat önemli bir bölümünün idrarla atılıyor olması yine çalışmamızın daha güvenilir sonuçlara ulaşmasını kısıtlamıştır. Spot idrarla alınan örnek muhtemelen son 4-6 saatlik maruziyeti yansıtmaktadır. Oysa idrar BPA düzeyinin gün içerisinde değiştiği bilinmektedir.

En önemli alım yolu oral olan BPA için günlük tükettiğimiz gıdalarda hangi oranlarda bulunduğu 2019 yılında Adeyi AA ve ark. tarafından çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre; Tahmini en yüksek günlük alım, kurutulmuş balık, ardından dondurulmuş balık, bitkisel yağlar, palmiye yağları, konserve balık, konserve buharlaştırılmış süt, kerevit, konserve sığır eti, konserve domates, elma suyu, konserve tavuk ve işlenmiş peynir kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Çiğ dana eti, çiğ tavuk, çiğ peynir, tavuk yumurtası, çiğ elma, çiğ domates, fasulye ve pirinç, Güneybatı Nijerya'da günlük toplam BPA alımına katkıda bulunmamıştır. BPA'nın tahmin edilen en yüksek günlük alımı, kurutulmuş balıklarda, ardından su ürünleri kategorisinde dondurulmuş balık, konserve balık ve kerevit olmuştur. Et ürünleri kategorisinde, günlük en yüksek BPA alımı konserve sığır eti ve konserve tavukta iken, BPA sırasıyla çiğ sığır eti ve çiğ tavukta alınmamıştır. Süt ürünleri kategorisinde günlük en yüksek BPA alımı konserve buharlaştırılmış süt, ardından paketlenmiş peynir iken çiğ peynir toplam tahmini günlük alım miktarına katkıda bulunmamıştır. Yemeklik yağlar kategorisinde, bitkisel ve palmiye yağlarında önemli miktarda BPA alınırken, tavuk yumurtası günlük tahmini BPA alımına katkıda bulunmamıştır. Meyve ve sebze kategorilerinde çiğ elma ve domates sırasıyla günlük BPA alımına katkıda bulunmazken elma suyu ve konserve domates tahmini günlük BPA alımına katkıda bulunmuştur (225).

Sonuç olarak; Çalışmamıza dahil edilen hem kontrol grubundaki hem hasta grubundaki katılımcıların tamamında idrarda BPA düzeyi tespit edilebilir bazal seviyeden yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum BPA maruziyetinin çok yaygın olduğunu göstermektedir. Obez çocuklar ve obez olmayan çocukların BPA düzeylerini kıyaslamak üzere yaptığımız istatistiksel analizlerde obez çocuklar lehine ileri düzeyde anlamlı pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. BPA' nın çevresel yayılımını ve insan maruziyetinin engellenmesi için önlem planları tartışılmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Dietz WH: Childhood obesity. McMillian JA, DeAngelis CD, Feigin RA, Warshaw JB (eds): *Oski's Pediatrics*, Houston. Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 1784-7.
2. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom: Blackwell Science, 2001; 161-71.
3. Donohue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004; 173-7.
4. Cinaz, P. Bideci, A. Obezite, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu (Ed.), *Pediatric Endocrinology*, 1. Basım, *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları 1*, Kalkan Matbaacılık, 2003; 487–505.
5. World Health Organization. School policy framework: Implementation of the WHO global strategy on diet, physical activity and health. 2008. Available from URL: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/SPF-en 2008.pdf>. Accessed, 20 May 2011.
6. Çalışır H, Karaçam Z. The prevalence of overweight and obesity in primary school children and its correlation with sociodemographic factors in Aydın, Turkey. *Int J Nurs Pract* 2011; 17: 166–73.
7. Kara PG, Duru NS, Karşıdağ K, Eevli M, Ataoğlu E, Özkul AA. The metabolic syndrome components status and insulin resistance (HOMA-IR) in 10–14 age group healthy Turkish children at a primary school in Istanbul province. 2006. Available from URL: <http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-211> Accessed, 20 May 2011.
8. Aypak C. Obez Çocuklar Daha mı Mutsuz? Depresyon, Beden Algısı ve Kaygı Durumları. *Euras J Fam Med*. 2014; 3(2):91–8.
9. Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr* 1998; 128: 411-4.
10. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1111-8.
11. IPCS Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, S. 2002;
12. WHO (World Health Organization) /UNEP (United Nations Environment Programme) *The State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals- 2012* (Bergman Å, H.J.,

- Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds). Geneva: UNEP/WHO. 2013. Available: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>.
13. Lopez-Cervantes J and Paseiro-Losada P. Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives & Contaminants*. 2003; 20(6): 596-606.
 14. Ballesteros G, Soledat P, et al. Analytical methods for the determination of bisphenol A in food. *Journal of Chromatography A*. 2009; 1216(3): 449-69.
 15. Calafat, A.M., et al., Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 2008; 116(1): 39-44.
 16. Zhang, Z., et al., Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environ Sci Technol*, 2011; 45(16): 7044-50.
 17. Vandenberg, L.N., et al., Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*, 2010; 118(8): 1055-70.
 18. Alikasifoglu M, Tunçbilek E. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 507-12.
 19. Günöz H. Çocuk ve adolesan yaşlarda obezite. XXXVIL Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs, İzmir 2001; 156-61.
 20. NgM, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014; 6736: 60460-8.
 21. World Health Organization. 2013. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. 2012. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/index.html> Erişim Tarihi: 16.05.2013.
 22. Overweight and Obesity, Trends in Childhood Obesity <http://www.cdc.gov/obesity/childhood/prevalence.html>. Accessed, 20 May 2011
 23. Ji CY, Sun JL, Chen TJ. Dynamic analysis on the prevalence of obesity and overweight school-age children and adolescents in recent 15 years in China (Abstract). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue2a Zhi* 2004; 25:103-8.
 24. Türkiye çocukluk çağı (7-8 yaş) şişmanlık araştırması (cosı-tur) 2013 ISBN: 978-975-590-495-5 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 921.
 25. Türkiye çocukluk çağı (ilkokul 2. Sınıf öğrencilerde) şişmanlık araştırması cosı-tur 2016 ISBN: 978-975-590-658-4 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1080.

26. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Milli Eğitim Bakanlığı. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 834, Ankara. 2011;
27. Wijnhoven TMA, vanRaaij JMA, Spinelli A, Rito, Hovengen R, M. Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6–9-year-old children. *Pediatric Obesity*. 2013; 8: 79–97.
28. Wijnhoven TM, vanRaaij JM, Spinelli A, Starc G, Hassapidou M, Spiroski I, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1186-471.
29. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21:500-6.
30. Kiess W, Galler A, Reich A. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity Reviews*. 2001; 2: 19-24.
31. Güray Ö, Tümerdem Y. İstanbul kenti 7-12 yaş grubu çocuklarda sosyoekonomik düzeyin fizik yeteneklere etkisi. *İstanbul Tıp Fak. Dergisi*. 1978; 41:378-87.
32. Goodman E, Hinden BR, Khandehval S. Accuracy of teen and parental reports of obesity and body mass index. *Pediatrics*. 2000; 106:52-58.
33. Görpe U. Obezlerde vücut yağ dağılımı ve dislipidemi ilişkisi. *Aktüel Tıp Dergisi Obezite Özel Sayısı*. 2001; 6:40-1.
34. Çorakçı A. Risk faktörü olarak obezite. *Aktüel Tıp Dergisi. Obezite Özel Sayısı* 2001; 6: 33-9.
35. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;871-85.
36. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz biyokimyası ve obezite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2000;83-97.
37. Gordon-Larsen P, Adair LS, Nelson MC, Popkin BM. Five-year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: The national longitudinal study of adolescent health. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80:569-75.
38. Çınar S. Farklı sosyoekonomik düzeylerdeki 7-14 yaş grubundaki çocuklarda obezitenin incelenmesi. T.C. Hacettepe Üniversitesi; 2013;

39. Klish WJ. Childhood obesity, Pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 1-6.
40. Günöz H, Neyzi O. Şişmanlık. *Pediatric İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*. 2010; 4(1): 251-7.
41. Tüzün M. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Mart Matbaacılık, 1999.
42. Güleç M, Yabancı N, Göçgeldi E. Nutritional habits of students living in two female dormitories in Ankara. *Gulhane Med J*. 2008; 50: 102-9.
43. Dorosty RA, Emmet PM, Cown IS, Reffly JJ, ALSPAC Study Team Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics*. 2000; 105: 1115-8.
44. Arslaninan SA. Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood. *Pediatric Endocrinology*. 1996; 1: 523-47.
45. Locard E, Mamelle N, Munoz F, Miginiac M, Billette A, Rey S. Life style of children and obesity in a population of 5-year-old children *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992; 40: 460-6.
46. Raitakari OT, Poekka KV, Taimela S. Effect of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. *Am J Epidemiol* 1994;140: 195-205.
47. Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatrics* 2000; 159:14-34.
48. Altay ĞS. Obezite tedavisinde diyetin özellikleri. V. Ulusal Pediartik Endokrinoloji Kongresi Bildiri Kitabı, V. Ulusal Pediartik Endokrinoloji Kongresi. 9-11 Ekim Ğstanbul, 2000; 64-7.
49. Michalopoulou M, Gourgoulis V, Kourtessis T, Kambas A, Dimitrou M, Gretziou H. Step counts and body mass index among 9-14 years old greek schoolchildren. *J Sports Sci Med*. 2011; 10:215-21.
50. Galván M, Uauy R, López-Rodríguez G, Kain J. Association between childhood obesity, cognitive development, physical fitness and socialemotional wellbeing in a transitional economy. *Ann Hum Biol*. 2014; 41: 99-104.
51. Kimm SY, Obarzanek E, Barton BA, Aston CE, Similo SL, Morrison JA, Sabry ZI, Schreiber GB, McMahon RP. Race, socioeconomic status, and obesity in 9- to 10- year-old girls: the NHLBI Growth and Health Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6:266-75.
52. Coon KA, Tucker KL. Television and children's consumption patterns. A review of the literature. *Minerva Pediatr*. 2002;54(5):423-36.

53. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr.* 2004;79: 1088-94.
54. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet.* 2004; 364: 257-62.
55. Durukan, P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara 2001.
56. Goldberg ME, Gorn GJ, Gibson W. TV messages for snack and breakfast foods: do they influence children's preferences? *J Consumer Res.* 1978; 5: 73-81.
57. Maffeis C, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *International Journal of Obesity.* 2000; 24:75-80.
58. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, et al. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 866-71.
59. Gilman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001;16(285):2461-7.
60. Dietz WH, Jr., Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75:807-12.
61. Roberts SO. The role of physical activity in the prevention and treatment of childhood obesity *Pediatr Nurs.* 2000; 26: 33-41.
62. Ernsberger P, Nelson DO. Refeeding hypertension in dietary obesity. *Am J Physiol.* 1988;254(1):47-55.
63. Hill J, Rogers J. Food intake and eating behaviour in humans. In: Kopelman P, Stock M, editors. *Clinical Obesity.* Blackwell Science Ltd, 1998; 86-111.
64. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri. 1999; 441-50.
65. Yiğit H, Ertekin V, Altınkaynak S. Çocukluk Çağında Obesite. *Sendrom.* 2002; 14: 66-73.
66. Ackard DM, Neumark-Sztainer D, Story M, Perry C. Overeating among adolescents: prevalence and associations with weight-related characteristics and psychological health. *Pediatrics.* 2003; 111: 67-74.
67. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health.* 2000; 90:251-7.

68. Daniels J. The pathogenesis of obesity. *The Medical Clinics of North America* 1989;73: 29-45.
69. Nader PR, O'Brien M, Houts R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics*. 2006;118(3):594-601.
70. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E, et al. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(4):305-11.
71. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(2):307-16.
72. Oner N, Vatansever U, Sari A, et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(35-36):529-33.
73. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*, Hatiboğlu Yayınevi. Ankara, 1999: 35-46.
74. Meltem Ç. Halk sağlığı yönünden obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1998;51(3).
75. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
76. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: *Obesity, diabetes mellitus, insulin resistance and hypoglycemia*. Lifshitz F (ed). Informa Healthcare, New York; 2007: 1-37.
77. Fox RA, Mejer DJ. Obesity: Diagnostic and measurement issues. In: *Obesity in children and youth measurement characteristic, causes and treatment*. Rotatar AF, Fox RA (eds). Springfield; 1989; 3-18.
78. Albu J, Allison D, Boozer CN, et al. Obesity solutions: report of a meeting. *Nutr Rev*. 1997;55(5):150-6.
79. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, et al. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med*. 1999;159(18):2177-83.
80. Prentice AM. Obesity--the inevitable penalty of civilisation? *Br Med Bull*. 1997;53(2):229-37.

81. Dorsey, K. B., Wells, C., Krumholz, H. M. ve Concato, J. C. Diagnosis, evaluation, and treatment of childhood obesity in pediatric practice. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2005; 159(7): 632-3.
82. Stephen R Daniels. Cardiovascular Disease Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Adolescents. *Current Atherosclerosis Reports*. 2001; 479–85.
83. Sinaiko A.R, Donahue R, Jacobs D. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. *Circulation*. 1999; 99: 1471–6.
84. Gidding S. Preventive pediatric cardiology. *Pediatric Clinical North America. Pediatric cardiology*. 1999; 46: 259–60.
85. Stephen R. Daniels, Dona K. Arnett, Robert H. Eckel. Overweight in Children and Adolescents Pathophysiology, Consequences, Prevention and treatment. *Circulation*. 2005; 111: 1999–2012.
86. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. *Pediatrics*. 1998; 101: 141–7.
87. Troiano P, Katherine M. Over weight children and adolescents: Description, epidemiology and demographics. *Supplement to Pediatrics*, 1998; 101: 497–503.
88. Weidmann P, Courten M. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs*. 1993; 46: 197–209.
89. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med*. 2003; 20: 255-68.
90. Adilson G, Joseph VV, Vishwajeet P, Michael PC. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 9: 367-77.
91. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev. Assoc Med Bras*. 2015; 61: 72-80.
92. He Y, Lu L, Wei X et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha. *Endocrine*. 2015.
93. Stuart PW, Daniel McC, Manisha D et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796-808.
94. Risheng Y, William LH, Ruth G et al. Adiponectin is essential for lipid homeostasis and survival under insulin deficiency and promotes β -cell regeneration. *USA. eLife*. 2014; 3: 38-51.

95. Cacciari E, Cicognani A, Pirazzoli P et al. Relationships among the secretion of ACTH, GH, and cortisol during the insulin-induced hypoglycemia test in the normal and obese child. *J Clin Endocrinol Meta.* 1975; 40: 802-6.
96. Longcope C, Baker R, Johnston CC Jr. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism.* 1986; 35: 235-7.
97. Slattery M, Bredella MA, Stanley T et al. Effects of recombinant human growth hormone (rhGH) administration on body composition and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014; 22-3.
98. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 320-3.
99. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr.* University of California, Los Angeles, United States; 2011; 23: 415-20.
100. AvRuskin TW, Pillai S, Kasi K et al. Decreased prolactin secretion in childhood obesity. *J Pediatr.* 1985;106: 373-8.
101. Kopelman PG. Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 2: 104-8.
102. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000;21(4):513-7.
103. Soultan Z, Wadowski S, Rao M, et al. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(1):33-7.
104. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992;13(3):399-416.
105. Amaral J, Thompson W. Gallbladder disease in morbidly obese. *Am J of Surgery* 1985;149: 551-7.
106. Isık P, Naçar N. Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000; 21(4): 587-7.
107. Taylor, R. W., Jones, I. E., Williams, S. M., & Goulding, A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy Xray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *The American Journal of Clinical Nutrition,* 2000; 72(2): 490-5.
108. Serter, R. Obezite Atlası. Ankara: Karakter Color. 2004; 1:
109. Young, T. K., Dean, H. J., Flett, B. ve Wood-Steiman, P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *The Journal of Pediatrics,* 2000; 136(3): 365-9.

110. Baysal A. Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi Ankara Hatipoğlu Yayınevi, 1988;
111. Cabar H, Özeren G, Altay B. Nutritional habits and obesity: students of primary school in Sinop, the northeast point of Turkey. *Int J Med Invest* 2013;2(1):44-60.
112. Kuskowska A, Rössner S. Decreased social activity in obese adults. *World data book of obesity. interncongress on obesity 1990*; 6: 265-9.
113. Sheslow D, Hassink S, Wallace W, et al. The relationship between self-esteem and depression in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;699:289-91.
114. Woo, K. S., Chook, P., Yu, C. W., Sung, R. Y. T., Qiao, M. ve Leung, S. S. F. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *International Journal of Obesity*, 2004; 28(7): 852-7.
115. Fowler-Brown, A. ve Kahwati, L. C. Prevention and treatment of overweight in children and adolescents. *American Family Physician*, 2004; 69(11): 2591-8.
116. Judge S, Judge, S. ve Jahns, L. Association of overweight with academic performance and social and behavioral problems: an update from the early childhood longitudinal study. *Journal of School Health*, 2007; 77(10): 672-8.
117. Bahçetepe N, Kocaturk Goncu OE, Gungor S, Koklu N, Kuteyla Ulkumen P. Obesity and Skin. *Okmeydanı Egit Arast Hast Tıp Derg.* 2014;30(1): 34–8.
118. Doğan A, Yalçınkaya M, Mumcuoğlu İE. Tibia vara. *Totbid Derg.* 2007;(1–2): 36– 46.
119. Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, et al. *Klinik Obezite. Karakter Color Matbaası*, 2000;
120. *Early Childhood Obesity Prevention Policies.* Institute of Medicine (IOM). Washington, DC: The National Academies Press, 2011;
121. Bandura A. Social cognitive theory: an agentic perspective. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:1-26.
122. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-7.
123. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (12): 1871-2.
124. Griffiths LJ, Smeeth L, Hawkins SS, et al. Effects of infant feeding practice on weight gain from birth to 3 years. *Arch Dis Child.* 2009;94(8):577-82.

125. Khan LK, Sobush K, Keener D, et al. Recommended community strategies and measurements to prevent obesity in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(Rr-7):1-26.
126. Yılmaz C, Tüzün N, Kabalak T. *Obezite ve tedavisi.* İstanbul: Mart Matbacılık Sanatları Ltd. 1990; 1: sayfa no
127. Yücecan S. Şişmanlık, ağırlık kaybı ve kontrolüne yönelik diyet önerileri Obezite eğitim kursu 22. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 2004;
128. Paola D, Kramer RE. *Pediatric obesity: concerns and controversies.* Lippincot Williams& Wilkins, Inc.2002; 168-79.
129. Atkinson RL. Role of nutrition planing in the treatment for obesity. *Endoc Metab Clin North Am Obesity* 1996; 25: 955-64.
130. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am.*1989; 73: 139-60.
131. Schonfeld-Warden N, Warden CH. *Pediatric obesity, The Pediatric Clinics of North America* 1997; 44: 339-369.
132. Petkar R, Wright N. Pharmacological management of obese child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(3):108-12.
133. Viner RM, White B, Barrett T, et al. Assessment of childhood obesity in secondary care: OSCA consensus statement. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97(3):98-105.
134. Lau DC. Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *Cmaj.* 2007;176(8):1103-6.
135. Butterworth PA, Landorf KB, Smith SE, Menz HB The association between body mass index and musculoskeletal foot disorders: a systematic review. *Obes Rev,* 2012; 13:630-42.
136. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, *Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitabevi,* 2013;
137. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet, A. Martin Dunitz London and New York,* 2004;1:
138. Xanthakos SA. Bariatric surgery for extreme adolescent obesity: indications, outcomes, and physiologic effects on the gut-brain axis. *Pathophysiology Aug* 2008;15:135-46.
139. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
140. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a

- report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104(4):715-40.
- 141.** Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:179-86.
 - 142.** Calafat AM, Needham LL. Human Exposures and Body Burdens of Endocrine-Disrupting Chemicals. In: Gore AC, editor. *Endocrine-Disrupting Chemicals: From Basic Research to Clinical Practice*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007;253-68.
 - 143.** Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111(8):994-1006.
 - 144.** Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *European journal of epidemiology*. 2003;18(8):733-6.
 - 145.** Rhouma KB, Tebourbi O, Krichah R, Sakly M. Reproductive toxicity of DDT in adult male rats. *Human & experimental toxicology*. 2001;20(8):393-7.
 - 146.** Ho S-M, Tang W-Y, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental Exposure to Estradiol and Bisphenol A Increases Susceptibility to Prostate Carcinogenesis and Epigenetically Regulates Phosphodiesterase Type 4 Variant 4. *Cancer Research*. 2006;66(11):5624-5.
 - 147.** Andrew K, Thayer K. Environmental toxins: Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*. 1999;401:763-4.
 - 148.** Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007;24(2):131-2.
 - 149.** Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P, Moore J, et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environmental health perspectives*. 1999;107(4):639-40.
 - 150.** Lintelmann J, K.A., Kurihara N, Shore L, Wenzel A. , *Endocrine Disruptors In The Environment*. *Pure Appl. Chem* 2003; 75: 631–81.
 - 151.** Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364(1526):2097-113.

152. Larsson K, Björklund KL, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int* 2014;73:323-33.
153. Bondesson M, Jönsson J, Pongratz I, Olea N, Cravedi J-P, Zalko D, et al. A CASCADE of effects of bisphenol A. *Reprod Toxicol*. 2009;28(4):563-7.
154. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009;30(1):75-95.
155. Harvey PW, Johnson I. Approaches to the assessment of toxicity data with endpoints related to endocrine disruption. *Jour App Toxicol* 2002; 22: 241- 7.
156. Biles JE, McNeal TP, Begley TH, Hollifield HC Determination of Bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food simulating liquids. *J Agric Food Chem* 1997;45:3541–4.
157. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993;132:2279–86.
158. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect* 1995;103:608–12.
159. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, NJ) 2004;229:1127–35.
160. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez JL, Olea N. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol*. 2007;24:259-64.
161. *Chemical Week* (Sep. 24, 2003, Issue No. 33), 165, 41.
162. *Chemical Week*, 2005. Product focus. Bisphenol A, Northbrook, IL, USA, October 26, 2005; 42-3.
163. Staples C.A, Dorn P.B, Klecka G.m, O' block, S.T, Haris L.R. A Review of the Environmental Fate, Effects and Exposures of Bisphenol A. *Chemosphere* 1998; 36: 2149-73.
164. Yamamoto T, Yasuhara A. Quantities of bisphenol A leached from plastic waste samples. *Chemosphere* 1999; 38: 2569–76.

- 165.** Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Addit Conta* 2001; 18: 69–75.
- 166.** European Chemicals Bureau, European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Eines No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, ECB, 2003;
- 167.** Allen DT. Evaluating environmental fate: approaches based on chemical structure. In: D.T. Allen, D.R. Shonnard (eds), *Green Engineering*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall. 2002; 93–135.
- 168.** Kang J, Kondo F, Katayama Y. Human Exposure to Bisphenol A. *Toxicology* 2006;226: 79-89.
- 169.** Fürhacker M, Scharf S, Weber H. Bisphenol A: Emissions from Point Sources. *Chemosphere* 2000; 41: 751-6.
- 170.** Wenzel A, Muller J, Ternes T. Study on endocrine disruptors in drinking water. Fraunhofer Institute, Schmallenberg, Germany. 2003 Report ENV.D.1./TU/2000/0083.
- 171.** Mendiola, J. et al. Associations between urinary metabolites of di(2ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int J Androl*. 2011; 34: 369-78.
- 172.** Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, Takai Y, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDPglucuronosyltransferase activity. *Endocr J* 2006;53: 485–91.
- 173.** Hanioka N, Jinno H, Nishimura T, Ando M. Suppression of male-specific cytochrome P450 isoforms by bisphenol A in rat liver. *Arch Toxicol* 1998; 72:387–94.
- 174.** Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives* 2010;118:1055–70.
- 175.** Vom Saal F, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012;354:74–84.
- 176.** Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006;147(6):56-69.

177. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):178-98.
178. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor. *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):118-26.
179. Arbuckle TE, Weiss L, Fisher M, Hauser R, Dumas P, Bérubé R, et al. Maternal and infant exposure to environmental phenols as measured in multiple biological matrices. *Science of the Total Environment*. 2015;508:575-84.
180. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental health perspectives*. 2008;116(12):1642-3.
181. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environmental health perspectives*. 2009;117(10):1549-50.
182. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 2007;24(2):139-77.
183. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic β -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1):63-8.
184. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):5185-90.
185. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607-12.
186. Palanza P, Gioiosa L, vom Saal FS, Parmigiani S. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental research*. 2008;108(2):150-7.
187. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-9.
188. Martel MM, Klump K, Nigg JT, Breedlove SM, Sisk CL. Potential hormonal mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder: a new perspective. *Hormones and behavior*. 2009;55(4):465-79.

- 189.** Weiss B. Sexually dimorphic nonreproductive behaviors as indicators of endocrine disruption. *Environmental health perspectives*. 2002;110(3):387-8.
- 190.** Facciolo RM, Alò R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst (2). *Environmental health perspectives*. 2002;110(3):397-8.
- 191.** Erdem D, Belma Koçer G. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. An environmental endocrine disrupter: bisphenol A and evaluation of its toxic effects. 2013;56(4):192-9.
- 192.** Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endoc J*. 2004;51(2):165-9.
- 193.** Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *Jama* 2012;308:1113-21.
- 194.** Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women With Pcos. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:480-4.
- 195.** Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:223-7.
- 196.** Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental Research* 2011; 111:825-30.
- 197.** Yi B, Shin J, Na H, Lee NK, Yang M. Bisphenol A exposure and Childhood Obesity. *J. Environ. Toxicol*. 2009;24(4):287-92.
- 198.** C Tobon-Velasco J, Cuevas E, A Torres-Ramos M. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-κB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13(9):1615-26.
- 199.** Rönn M, Lind L, Örberg J, Kullberg J, Söderberg S, Larsson A, et al. Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere* 2014;112:42-8.
- 200.** Wells EM, Jackson LW, Koontz MB. Association between bisphenol A and waist-to-height ratio among children: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2010. *Ann of Epidem*. 2013;6:1-3.

201. Nahar M, Soliman AS, Colacino JA, et al. Urinary bisphenol A concentrations in girls from rural and urban Egypt: a pilot study. Nahar et al. *Environmental Health* 2012, 11:20-1.
202. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS *EnvironRes.* Jan; 2007;103(1):9-20.
203. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W *ChemResToxicol.* Ekim 2002; 15 (10): 1281-7.
204. Völkel W, Bittner N, Dekant W İlaç Metodu İmhası. Kasım 2005; 33 (11): 1748-57.
205. Tsukioka T, Terasawa J, Sato S, Hatayama Y, Makino T, Nakazawa H. Development of analytical method for determining trace amounts of BPA in urine samples and estimation of exposure to BPA. *J EnvironChem.* 2004;14(1):57-63.
206. Pornkunwilaı, Sopon, et al. Urinary bisphenol A detection is significantly associated with young and obese Thai children. *Asian Biomedicine*, 2015; 9(3): 363-72.
207. Kim Y-H, Kim C-S, Park S, Han SY, Pyo M-Y, Yang M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 312: 441-8.
208. DO MINH, T., et al. 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*, 2017; 37(12): 403-4.
209. Xiaoyun Ye, Lee-Yang Wong, Amber M. Bishop, Antonia M. Calafat. Variability of Urinary Concentrations of Bisphenol A in Spot Samples, First-morning Voids, and 24-Hour Collections doi: 10.1289/ehp.1002701 (available at <http://dx.doi.org/>) Online 15 March 2011
210. Becker K, Go ̇en T, Seiwert M, et al. GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009;212:685-92.
211. Wang, Wei, et al. A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries. *Environment international*, 2015; 83: 183-91.
212. Zifeng Zhang, Husam Alomirah, Hyeon-Seo Cho, Yi-Fan Li, Chunyang Liao, Tu Binh Minh, Mustafa Ali Mohd, Haruhiko Nakata, Nanqi Ren, and Kurunthachalam Kannan *Environmental Science & Technology* 2011; 45(16): 7044-50.
213. Battal D, Cok I, Unlusayinc I, Tunctan B. Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantitative analysis of free and conjugated bisphenol A in

human urine. *Biomed. Chromatogr.* 2013; (wileyonlinelibrary.com) DOI 10.1002/bmc.3090

214. Ellialtı Esra, Egzojen obesitesi olan çocuklarda Bisfenol A maruziyeti ve idrar Bisfenol A düzeyleri (Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi 2011).
215. Gümüş Sevinç, Obez çocuklarda idrar bisfenol A düzeylerinin değerlendirilmesi(uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi 2015).
216. Ruchi Bhandari, Jie Xiao, Anoop Shankar, Urinary Bisphenol A and Obesity in US Children, *American Journal of Epidemiology*, Volume 177, Issue 11, 1 June 2013; 1263–70.
217. Harley KG, AguilarSchall R, Chevrier J, et al. Prenatal andpostnatalbisphenol A exposureand body massindex in childhood in the Chamacos cohort. *Environ Health Perspect.* 2013;121(4):514–20.
218. Amin, MM; Ebrahim, K .; Hashemi, M .; Shoshtari-Yeganeh, B .; Rafiei, N .; Mansourian, M. Kelishadi, R. Çocuklarda ve ergenlerde Bisfenol A'ya maruz kalmanın obezite ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi. *Int. J. Environ. Sağlık Arş.* 2019; 29: 94-106.
219. Tuduri, E. Marroqui, L. Dos Santos, RS; Quesada, I. Fuentes, E. Alonso-Magdalena, P. Timing of Exposure and Bisphenol-A: Implications for the Development of Diabetes. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 648-9.
220. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K *J Clin Invest.* Temmuz; 2006;116 (7): 1784-92.
221. Ariemma, F. D'Esposito, V. Liguoro, D. Oriente, F. Cabaro, S. Liotti, A. Cimmino, I. Longo, M. Beguinot, F. Formisano, P. et al. Low-Dose Bisphenol-A Impairs Adipogenesis and Generates Dysfunctional 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS ONE* 2016; 11: e0150762
222. Menale, C. Piccolo, MT; Cirillo, G. Calogero, RA; Papparella, A. Mita, L. Del Giudice, EM; Diano, N. Crispi, S. Mita, DG Bisfenol Çocuklardan adipositlerde gen ekspresyonu üzerine etkileri: Metabolik bozukluklarla ilişki. *J. Mol. Endokrinol.* 2015;54: 289-303.
223. Correia-SÁ, Luísa, et al. Exposure assessment to bisphenol A (BPA) in Portuguese children by human biomonitoring. *Environmental Science and Pollution Research*, 2017; 24(35): 27502-14.
224. Kim KY, Lee E, Kim Y. TheAssociationbetweenBisphenol A ExposureandObesity in Children-A SystematicReviewwith Meta-Analysis. *Int J EnvironResPublicHealth.* 2019;16(14):2521-2.


225. Adeyi AA, Babalola BA. Bisphenol-A (BPA) in Foodscommonlyconsumed in Southwest Nigeriaandits Human Health Risk. SciRep. 2019;9(1):17458-9.



7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 05.11.2018
OTURUM	: 11
SAAT	: 13:00

18/11/08	<p>Karar: Üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK'in yürütücüsü olduğu "Obezite Tanılı Hastalarda İdrarda Bisfenol A Düzeyinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
----------	--



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 35030260964
Adı, Soyadı : Ahmet BEYTEKİN
Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tezin Adı : Obezite Tanılı Hastalarda İdrarda Bisfenol A Düzeyinin İncelenmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen çalışmamın; **Obezite Tanılı Hastalarda İdrarda Bisfenol A Düzeyinin İncelenmesi** kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 103 sayfalık kısmına ilişkin, 10.03.2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 8'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 03/04/2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Ahmet BEYTEKİN

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 03/04/2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr.Öğr.Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 17-Mar-2020 22:33 +03
 NUMARA: 1277163449
 Kelime Sayısı: 18631
 Gönderildi: 1

İdrarda bisfenol A Ahmet Beytekin tarafından

Benzerlik Endeksi	%8
Kaynağa göre Benzerlik	
Internet Sources:	%6
Yayımlar:	%2
Öğrenci Ödevleri:	%7

[alintıları çıkar](#) [bibliyografya çıkar](#) [küçük eşleşmeleri çıkar](#)
 Change mode yazdır yenile İndir

mod: raporu hızlı görüntüle (klasik)

1% match (04-Tem-2015 tarihli internet) http://edergi.cbu.edu.tr	☐
1% match (07-Oca-2016 tarihli internet) http://library.cu.edu.tr	☐
1% match (23-Ağu-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Trakya University on 2017-08-23	☐
<1% match (28-Eki-2019 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Kahramanmaraş Sutcu Imam University on 2019-10-28	☐
<1% match (29-May-2016 tarihli internet) http://acikensim.deu.edu.tr	☐
<1% match (31-May-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2017-05-31	☐
<1% match (18-Haz-2017 tarihli internet) http://repository.um.edu.my	☐
<1% match (17-Oca-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Eastern Mediterranean University on 2017-01-17	☐
<1% match (02-Şub-2016 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to European University of Lefke on 2016-02-02	☐
<1% match (10-Şub-2020 tarihli internet) https://www.cocukergen2020.com/gorseller/files/cerrahi%20kitap%20son.pdf	☐
<1% match (25-May-2015 tarihli internet) http://www.iconte.org	☐
<1% match (19-Ağu-2015 tarihli internet) http://www.researchgate.net	☐
<1% match (12-Haz-2019 tarihli internet) http://tkb.dergisi.org	☐
<1% match (17-Haz-2019 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Istanbul Gelisim University on 2019-06-17	☐
<1% match (23-May-2015 tarihli internet) http://hatay.bsm.saglik.gov.tr	☐
<1% match (24-Nis-2019 tarihli internet) https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=WbC656j315e2eV6-EZVlogAqGCO-mgEH4MR-V5VaIE61H-3MUG3AOn1aQj5UBq-Y	☐
<1% match (18-Eyl-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2017-09-18	☐
<1% match (18-Ara-2018 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Okan Üniversitesi on 2018-12-18	☐
<1% match (11-Mar-2019 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi on 2019-03-11	☐
<1% match (24-Tem-2019 tarihli internet) http://isfaw2019.isfaw.org	☐
<1% match (21-Mar-2015 tarihli internet) http://www.ogrencilerim.net	☐
<1% match (09-May-2018 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Selçuk Üniversitesi on 2018-05-09	☐
<1% match (17-Oca-2016 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Kastamonu University on 2016-01-17	☐
<1% match (08-Oca-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Yeditepe University on 2017-01-08	☐
<1% match (22-Şub-2016 tarihli internet)	☐

<http://ucmaz.home.uludag.edu.tr>

<1% match (17-Oca-2020 tarihli internet)
<http://www.ices-uebk.org>

<1% match (27-Nis-2016 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Bahcesehir University on 2016-04-27

<1% match (03-May-2016 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Istanbul Gelisim University on 2016-05-03

<1% match (yayımlar)
DURSUNOĞLU, Dursun and DURSUNOĞLU, Neşe. "Kalp yetersizliği ve uyku apnesi". Turk Kardiyoloji Dernegi. 2010.

<1% match (27-Nis-2016 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Istanbul Gelisim University on 2016-04-27

<1% match (25-Şub-2020 tarihli internet)
<https://worldwidescience.org/topicpages/b/bpa.html>

<1% match (21-Kas-2018 tarihli internet)
<http://acikerisim.baskent.edu.tr>

<1% match (06-Mar-2020 tarihli internet)
<https://repositorij.mefos.hr/en/islandora/object/mefos%3A577>

<1% match (08-Ara-2015 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to TechKnowledge Turkey on 2015-12-08

<1% match (22-Ağu-2019 tarihli internet)
<http://www.diclemed.org>

<1% match (31-May-2016 tarihli internet)
<http://acikerisim.deu.edu.tr>

<1% match (03-Mar-2015 tarihli internet)
<http://www.upek2014.org>

<1% match (03-Eki-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Hacettepe University on 2017-10-03

<1% match (10-Tem-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Mugla University on 2017-07-10

<1% match (02-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Okan Üniversitesi on 2019-05-02

<1% match (14-Oca-2020 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 2020-01-14

<1% match (11-Tem-2019 tarihli internet)
<http://usbos.org>

<1% match (24-Oca-2020 tarihli internet)
<http://adudspace.adu.edu.tr:8080>

<1% match (17-Nis-2019 tarihli internet)
<http://tip.harran.edu.tr>

<1% match (24-Nis-2019 tarihli internet)
<http://birdemethilgi.blogspot.com>

<1% match (04-Ağu-2017 tarihli internet)
<https://documents.mx/documents/-71-4-.html>

<1% match (22-Mar-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Istanbul University on 2017-03-22

<1% match (11-May-2015 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to TechKnowledge Turkey on 2015-05-11

<1% match (19-Şub-2016 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Konya Necmettin Erbakan University on 2016-02-19

<1% match (04-Oca-2016 tarihli internet)
<http://www.readbag.com>

<1% match (05-May-2014 tarihli internet)
<http://web.firat.edu.tr>

<1% match (15-Mar-2020 tarihli internet)
https://www.essays.se/about/relation/?avancerad=ja&sok_creator=&sok_date=&sok_language=eng&sok_publisher=&sok_set=&sok_subject=&sok_title=&sok_type=&startrecord=

<1% match (17-Mar-2020 tarihli internet)
https://www.journalagent.com/ftp/pdfs/TJN_22_4_161_166.pdf

<1% match (17-Ağu-2018 tarihli internet)
<http://www.utz.hr>

<1% match (25-Eki-2017 tarihli internet)

<https://www.pechakuca.org/presentations/hay-quimica-en-el-cine>

<1% match (yayınlar)

[Saito, Noboru, Maki Mitsuhashi, Tatsuhiko Hayashi, Hitoshi Nagata, Shingo Kameoka, Kyoichi Hamano, Satoru Harumiya, and Daisaburo Fujimoto. "Prevention of Liver Metastasis by Cell-binding Domain." The Japanese Journal of Gastroenterological Surgery, 1996.](#)

<1% match (28-Şub-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi on 2019-02-28

<1% match (yayınlar)

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

<1% match (12-Oca-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Kastamonu University on 2017-01-12

<1% match (17-Oca-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Kastamonu University on 2016-01-17

<1% match (24-Şub-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2017-02-24

<1% match (24-Tem-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to İstanbul Medipol Üniversitesi on 2018-07-24

<1% match (22-Eki-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Mersin Üniversitesi on 2017-10-22

<1% match (yayınlar)

[YASLI, Gökben, TURHAN, Ebru, TOZUN, Mustafa, AHI, Azime, DOĞANAY, Şinem and ULKEN, Yasemin. "İzmir ili Karşıyaka İlçesinde İlköğretim 3. sınıf öğrencilerinde obezite sıklığı ve etkileyen etmenler", Türk Tabipleri Birliği, 2014.](#)

<1% match (yayınlar)

"Abstracts", Public Health Nutrition, 2013

ÖZET Giriş ve Amaç: Çocukluk çağı obezite çocuklukta çok sayıda hastalığa neden olmakla beraber erişkin dönemde de yaşanacak birçok sistemik hastalığa zemin oluşturmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi prevalans olan ve gittikçe artmaya devam eden bir halk sağlığı sorunudur. Östrojenik etkiler gösteren günlük yaşamımızda kontrol edemeyeceğimiz kadar maruz kaldığımız bir endokrin bozucu ajan olan Bisfenol A dünya genelinde çok yaygın kullanılmakta ve bu kullanım gittikçe artmaktadır. Amacımız bu iki güncel sorunun birbiriyle olan ilişkisini incelemek, ülkemiz ve bölgemizdeki verileri ortaya koymak ve buna dikkat çekmektir. Materyal ve Metod: Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran akut veya kronik hastalığı bulunmayan, sürekli ilaç kullanımı öyküsü olmayan 4-18 yaş arası obez olan ve obez olmayan tamamen sağlıklı çocuklar arasından gönüllülük esas alınarak çalışma grubu ve kontrol grubu oluşturuldu. Her gruba 40 katılımcı dahil edildi. Tüm katılımcıların yaşları, cinsiyetleri, plastik matara kullanımı sorgulandı; boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyonları ölçüldü persentil aralıkları tespit edilerek değerlendirildi. Her katılımcıdan taze spot idrar örnekleri cam kaplara alınarak -80 °C'de çalışma anına kadar muhafaza edildi. Çalışma günü numuneler oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı ve ölçümde bisfenol A yarışmalı ELISA kiti kullanıldı. Numuneler ve kit reaktifleri hazırlanıp bisfenol A düzeyleri ölçüldü. Numune absorbanları mikroploka okuyucuda saptandı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Bulgular: Hasta grubunu yaş ortalaması 10,52±3,686 ay, cinsiyet dağılımı; 0'unun kız, 0'ının de erkek, kilo dağılımları; 0'ının >97 persentil, 0'ının 90-97 persentil, 0'unun 75-90 persentil, boy dağılımları; %'inin >97 persentil, 0,5'inin 3-10 persentil, 0'ının 75-90 persentil, 0'ının de 90-97 persentil, sistolik tansiyon dağılımları; P'sinin <50 persentil, 7,5'inin 50-75 persentil, diastolik tansiyon dağılımları; U'ünün <50 persentil, E'inin de 50-75 persentil, bel çevrelerinin dağılımları; u'ünün >97 persentil, %'inin 95-97 persentil olduğu ve plastik matara kullanımlarına bakıldığında; u'ünün kullandığı, %'inin ise kullanmadığı saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 7,30±2,700 ay, cinsiyet dağılımı; R,5'inin erkek, G,5'inin kız, kilo dağılımları; 0'nun 10-25 persentil, %'inin 50-75 persentil, 0,5'inin 25-50 persentil, 0,5'inin 75-90 persentil, boy dağılımı; 2,5'inin 50-75 persentil, 0'ının 75-90 persentil, 0,5'inin 10-25 persentil, 0,5'inin 25-50 persentil, 0,5'inin >97 persentil, sistolik tansiyon dağılımı; I r,5'inin <50 persentil, 0,5'inin 50-75 persentil %5 <50 persentil, diastolik tansiyon dağılımı; 0,5'inin <50 persentil, 0,5'inin de 50-75 persentil, bel çevresi dağılımı; 0'unun 50-75 persentil, 0,5'inin de 75-85 persentil, 0,5'inin de 25-50 persentil olduğu ve plastik matara kullanımlarına bakıldığında; R,5'inin kullandığı, G,5'inin ise kullanmadığı saptandı. Hasta grubunun idrarda BPA düzeyi (836,84-6641,52) 2883,95±1626,915 pg/ml, kontrol grubunun idrarda BPA düzeyi (572,24-4815,26) 1949,8903±1019,88952 pg/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu idrarda BPA düzeyi pg/ml aritmetik ortalamaları eşleştirilmiş grup t testi sonucuna göre aritmetik ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t= 3,077; p<0,05). Hasta ve kontrol grubunun idrarda BPA düzeylerinin yapılan non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucunda idrarda BPA düzeyleri lehine istatistiksel açıdan p<0,05 seviyesinde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcılarda idrarda BPA düzeyi tespit edilebilir bazal seviyeden yüksek olduğu görüldü ve bu durum çocuklarda yaygın bir maruziyet olduğunu düşündürmektedir. Çocukluk çağı obezitesi ile idrarda BPA düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edildi. Anahtar Kelimeler: Obezite, İdrarda Bisfenol A düzeyi II ABSTRACT Introduction and Objective: Although childhood obesity causes many diseases in childhood, it also provides a basis for many systemic diseases that will be experienced in adulthood. It is a public health problem that has a serious prevalence in our country and all over the World that continues to increase. Bisphenol A, which is an endocrine disrupting agent with estrogenic effects and which we are exposed to in our daily lives as much as we can not control, is very widely used worldwide and this usage is increasing. Our aim is to examine the relationship between these two current problems, to reveal the data in our country and region, and to draw attention to this. Material and Method: A study group and a control group were established on the basis of volunteering among children who are 4-6 years of age, who are obese and non-obese, who do not have acute or chronic disease, who do not have a history of continuous drug use, who applied to Harran University Training and Research Hospital General Pediatrics outpatient clinic for any reason. 40 participants were included in each group. All participants' ages, genders, and use of plastic flasks were questioned; height, weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure were measured, percentile intervals were determined and evaluated. Fresh spot urine samples from each participant were taken in glass containers and preserved until the study time at -80 degrees Celsius. On the working day, the samples were allowed to dissolve at room temperature and bisphenol A competing ELISA kit was used for measurement. Samples and kit reagents were prepared and bisphenol A levels were measured. Sample absorbances were detected in the microplate reader. Results are expressed in pg / mL. Results: The average age of the patient group was 10.52 ± 3.686 months, gender distribution; 30% are girls and 70% are boys, weight distributions; 60% > 97 percentile, 20% 90-97 percentile, 10% 75-90 percentile, height distributions; 25% > 97 percentile, 17.5% 3-10 percentile, 15% 75-90 percentile, 15% 90-97 percentile, systolic blood pressure distributions; <50 percentile of 50%, 50-75 percentile of 37.5%, diastolic blood pressure distributions; <50 percentile