

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

**OBEZ ÇOCUKLARDA
ADİPOSİT TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNİN
METABOLİK SENDROM VE HEPATOSTEATOZ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İSMAİL ÇAĞRI ÖZÜTOK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MAHMUT ORHUN ÇAMURDAN**

**ANKARA
EYLÜL 2020**

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

**OBEZ ÇOCUKLARDA
ADİPOZİT TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNİN
METABOLİK SENDROM VE HEPATOSTEATOZ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İSMAİL ÇAĞRI ÖZÜTOK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MAHMUT ORHUN ÇAMURDAN**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2020-02 proje kodu ile desteklenmiştir.

**ANKARA
EYLÜL 2020**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve düşünme, değerlendirme, yorumlama süreçlerimde üzerinden geçtiğim yollardan ışığını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan ve ihtisasım boyuncaengin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aysun Bideci temsilinde olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde çalışan tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Çalışmam süresince hiç kesmedikleri yardım ve ilgileri sebebiyle yaptıkları iyilikleri her zaman yanıbaşımnda hissettiğim ve hissedeceğim büyüklerim Öğr. Gör. Dr. Esra Döğər ve Uzm. Dr. Zekiye Küpçü'ye, çalışmamda radyolojik ve biyokimyasal anlamda teorik ve pratik açıdan çeşitli katkıları bulunan Prof. Dr. Öznur Boyunağa, Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Öğr. Gör. Dr. İsmail Akdulum, Uzm. Dr. Şeyda Varol ve Arş. Gör. Dr. Tuba Deveci Bulut'a, istatistiksel analiz konusundaki yardımları için Esra Arslanoğlu'na,

Mutluluğumu, heyecanımı, kaygımı ve hüznümü paylaşan vefakar çalışma arkadaşlarıma,

Şimdiye dek bana bir harf dahi olsa öğretmiş olan, eğitim, öğretim veya hayat öykümde yolumun kesiştiği; ilk öğretmenim Ülker Sipahioğlu temsilinde olmak üzere boş levhama ışık ve umut tutmuş tüm emektar öğretmenlerime,

Bakışını, izini ve güzünü şiar edindiğim, yaşantılarından, döktüklerinden kesitler ve imgeler damıttığım; dar ve buzul vakitlerimin güvenli alanı, medcezirlerimin berrak kokusu olmuş tüm fikir ve sanat insanlarına,

Süreçte yanımda olan veya olmayan, herhangi bir zaman veya mekanda dalına tutunduğum tüm yakınlarım ve dostlarıma,

Derin anıları, karşılığı ödenemez emekleri ve kişiliğimin arka odalarına bir doku olan ilkleri, renkleri, sırları ve fikirleriyle her çıkmaz sokağımda benliğimi yeniden inşa eden; maddemin, tözümün nabızı, dilimin puslu tılsımı; annem Nuray Özütok, babam Ruhi Özütok ve kardeşim Gökçe Özütok’a,

En çok; iyi birer çocuk hekimi olabilme gayesi, belki de tekrar çocuk olma ve hep çocuk kalma hevesiyle beraberce baş koyduğumuz, elbet denizlere ve güneşlere çıkacak bu engebeli yoldaki yegane limanım, sırrım ve masalım Ece Canhilal'e teşekkür ederim...

Dr. Çağrı Özütok

Ankara, 2020

(Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2020-02 proje kodu ile desteklenmiştir).

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	İİ
ŞEKİLLER DİZİNİ	İV
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	Vİİ
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. OBEZİTE	4
2.1.1. Obezitenin tanımı ve epidemiyolojisi	4
2.1.2. Obezitenin sınıflandırması ve etyolojisi	7
2.1.3. Obezitenin komplikasyonları ve tedavisi	10
2.1.3.1. Endokrinolojik komplikasyonlar	11
2.1.3.2. Kardiyometabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar	14
2.1.3.3. Gastroenterolojik komplikasyonlar	15
2.1.3.4. Diğer komplikasyonlar	16
2.1.3.5. Tedavi seçenekleri	17
2.2. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN AİLESİ	17
2.2.1. Tanım, yapı ve fonksiyonlar	17
2.2.2. Adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein	19
2.2.3. Adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein ile obezite, metabolik sendrom ve hepatosteatoz ilişkisi	20
3. AMAÇ VE HİPOTEZ	23
4. YÖNTEM	24
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	24
4.2. KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEMELER	24
4.3. ETİK KURUL VE PROJE ONAYI	28
4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
5. BULGULAR	30

6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇLAR	64
8. ÖZET	68
8.1. ÖZET	68
8.2. SUMMARY.....	69
9. KAYNAKÇA.....	70
10. EKLER	82
10.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEKLERİ	82
10.2. OLGU TAKİP FORMU ÖRNEĞİ.....	89
10.3. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	91
10.4. ÖZGEÇMİŞ	94

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Erkek çocuklarda yaşa göre VKİ Z skoru çizelgesi	5
Şekil 2: Kız çocuklarda yaşa göre VKİ Z skoru çizelgesi	6
Şekil 3: Çalışma grubunda hepatosteatoz derecelerine göre A-FABP düzeyleri .	40
Şekil 4: Tüm olgularda AFABP düzeyi ile VKİ Z skor ilişkisi	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sekonder (endojen) obezitenin nedenleri.....	8
Tablo 2: Obezitenin çeşitli komplikasyonları.....	11
Tablo 3: IDF'ye göre metabolik sendrom tanı kriterleri	13
Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümlerin dağılımı.....	30
Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubunda metabolik sendrom tanılı olguların ve metabolik sendrom komponent sayılarının dağılımları	31
Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunda hepatosteatoz varlığına veya derecesine göre olguların dağılımı	31
Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubunda hipertansiyon veya dislipidemi olan olguların dağılımları ile hipertansif olguların medyan tansiyon değerleri	32
Tablo 8: Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları	32
Tablo 9: Çalışma ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, insülin değerleri ve insülin direnci parametrelerine ve insülin direnci varlığına göre dağılımı	33
Tablo 10: Çalışma grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan olguların laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, VKİ Z skor ve bel çevreleri	34
Tablo 11: Çalışma grubunda NAYKH olan ve olmayan olguların laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, VKİ Z skor ve bel çevreleri....	35
Tablo 12: Çalışma grubunda hepatosteatoz derecelerine göre ALT düzeyleri	35
Tablo 13: Çalışma grubunda NAYKH ve metabolik sendrom varlığına veya birlikteliğine göre laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, VKİ Z skor ve bel çevreleri	36
Tablo 14: Çalışma grubunda VKİ, VKİ Z skor ve bel çevresi ile korelasyonu saptanan parametreler	37
Tablo 15: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama A-FABP düzeyleri	38
Tablo 16: Tüm olgularda ve çalışma grubunda A-FABP düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması	38

Tablo 17: Çalışma ve kontrol grubunda karaciğer yağlanması ve/veya metabolik sendromu olanların A-FABP düzeyleri.....	39
Tablo 18: Çalışma grubunda insülin direnci, hipertansiyon veya dislipidemi varlığına göre A-FABP düzeyleri.....	40
Tablo 19: Çalışma grubunda ve tüm olgularda VKİ Z skoru ile A-FABP arasındaki ilişki.....	41
Tablo 20: Tüm olgularda, çalışma grubunda ve kontrol grubunda A-FABP ile korelasyonu saptanan parametreler	42
Tablo 21: A-FABP düzeyi ile korelasyonu bulunan parametreler için geriye dönük yöntemle yapılan stepwise regresyon analizi	43

KISALTMALAR DİZİNİ

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
NAYKH	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAFLD	<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
ESPGHAN	<i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>
USG	Ultrasonografi
FABP	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (<i>Fatty Acid Binding Protein</i>)
A-FABP	Adiposit Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FABP4	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Tip 4
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
FGIR	<i>Fasting Glucose to Insulin Ratio</i>
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AST	Aspartat Transaminaz

ALT	Alanin Transaminaz
GGT	Gama Glutamil Transferaz
NASPGHAN	<i>North American Society for Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
CRP	C Reaktif Protein (<i>C Reactive Protein</i>)
TRH	Tirotropin Salgılayıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
T4	Tiroksin
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
KB	Kan basıncı

1. GİRİŞ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre vücutta sağlığı bozabilecek ölçüde yağ birikimi şeklinde; vücut kitle indeksi (VKİ) Z skorunun 2 SD üzeri olması ile tanımlanır (1, 2). Son yapılan çalışmalarda, fazla kiloluluk ve obezitenin dünyadaki sıklığının %18'e ulaştığı belirtilmektedir (3, 4). Etiyolojisinde genetik, fiziksel aktivite, diyet alışkanlıklarının yanı sıra sendromik hastalıklar, endokrinolojik, nöropsikiyatrik bozukluklar, ilaç kullanımları rol oynar. Metabolik, endokrinolojik komplikasyonlar daha sık olmak üzere kardiyovasküler, gastrointestinal, pulmoner, nöropsikiyatrik ve sosyal etkiler, obezite hastalarında morbidite ve mortalite artışına sebep olmaktadır (5-8).

Obeziteye ikincil gelişen patolojilerin başında metabolik sendromdan söz edilmesi gerekir. 85 çalışmanın incelendiği bir derlemede obezlerde metabolik sendrom sıklığı %29.2 saptanmıştır (9). Metabolik sendrom santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu ile karakterize, insülin direnci ile ilişkili bozukluklardır (10). Erişkin hastalarda metabolik sendrom tanı kriterleri konusunda fikir birliği sağlanmasına karşın, çocukluk çağında henüz net bir tanımlama ortaya konulamamıştır; bununla birlikte *International Diabetes Federation* (IDF) tarafından 2007 yılında yapılan toplantıda; daha önceki çalışmalar da temel alınarak pediatrik metabolik sendrom kriterleri yeniden yapılandırılmıştır (11, 12).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH ya da *Non-alkoholic fatty liver disease; NAFLD*), çocuklarda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır; yetişkinlere benzer şekilde çoğu olgu asemptomatiktir ve basit steatozdan,

steatohepatit, fibrozis, siroza kadar geniş bir yelpazedeki karaciğer hasarı grubunu tanımlar. Obezite, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hiperlipidemi veya insülin direnci ile ilişkisi bulunduğu ve obezlerde 6 kata kadar daha sık görüldüğü bilinmektedir (13-15). Tanısı için *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) tarafından girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri önerilmektedir ve asemptomatik karaciğer yağlanması erken safhasında hastalığın saptanmasında ultrasonografi (USG) taraması oldukça önem arz etmektedir (16).

Yağ asidi bağlayıcı protein ailesi, lipid döngüsünü ayarlayan, hücresel düzeyde metabolik, inflamatuvar süreçlerle ilişkili molekül topluluğu olarak tanımlanabilir. Doymuş-doymamış uzun zincirli yağ asitlerine, eikazonoidlere ve diğer lipidlere yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. Kesin biyolojik etki yolları halen aydınlatılıyor olmakla beraber; kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarında, yağ asitlerinin hücre içine alımı, transferi ve depolanmasında, tekrar hücre dışına verilmesinde; yağ asitlerinin eikozanoid ara bileşiklere dönüştürülmesinde ve lökotrienlerin stabilizasyonunda görev aldıkları düşünülmektedir (17-21). Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) ailesi, 9 alt tipe ayrılır; bugüne dek en iyi tanımlanan alt tip adiposit tip yağ asidi bağlayıcı proteindir (diğer adları ile *Adipocyte Fatty Acid Binding Protein*; A-FABP; *Fatty Acid Binding Protein Type 4*; Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Tip 4; FABP4). Bu protein yağ dokusunda yüksek oranda bulunur ve adipositlerin farklılaşması esnasında salınarak kana karışır (18). A-FABP eksikliği olan obez farelerde insülin direnci, hiperinsülinemi ve aterosklerozun daha az görüldüğü bildirilmiştir

(22). İnsan çalışmalarında ise insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), ateroskleroz, kardiyak yetmezlik, hipertansiyon, yağlı karaciğer hastalığı durumlarında serum A-FABP düzeyinde artış saptanmıştır (18, 19, 21).

Obezite, metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, sebep-sonuç ilişkileri itibariyle gerek erişkin gerek çocuk hastalarda aydınlatılmaya değer bilinmezler barındıran patolojiler topluluğudur. Literatür taraması yapıldığında, çocuklarda serum A-FABP düzeyi ile obeziteye ikincil NAYKH arasındaki ilişkiyi sorgulayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, obez çocuklarda A-FABP ile NAYKH ve obezite kaynaklı diğer komplikasyonlar arasındaki olası ilişkiyi sorgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin tanımı ve epidemiyolojisi

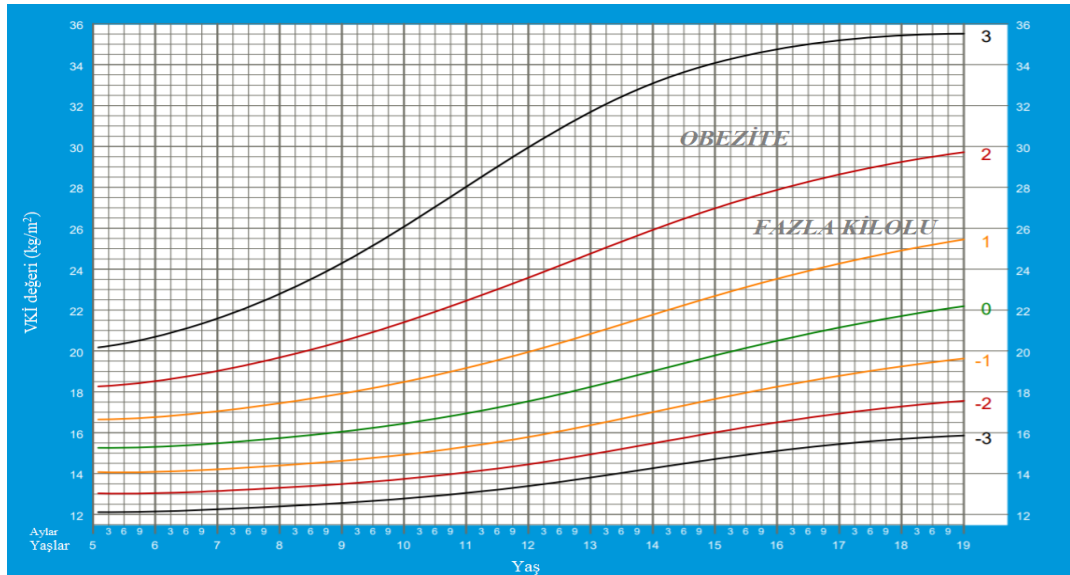
Obezite, enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda vücut yağ dokusunda artış ile karakterizedir (6). Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde görülme sıklığı giderek artmakta olup ırk, yaş, cinsiyet, genetik altyapı, sosyoekonomik durum, ailesel yatkınlık, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam gibi birçok değişkenle yakından ilişkilidir. Çocukluk çağı obezitesi, hastalığın epidemiyolojisi, tanı süreci, tedavisi ve komplikasyonlarının takibi, başta metabolik, endokrinolojik olmak üzere olası tüm komplikasyonlarının yarattığı morbidite ve mortaliteler açısından dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (5-7).

Obezite, DSÖ'ye göre vücutta sağlığı bozabilecek ölçüde anormal ve aşırı yağ birikimi şeklinde tanımlanmaktadır (1). Bel çevresi, bel-kalça oranı, deri kıvrım kalınlığı ölçümü, biyoelektrik empedans analizi vücut yağ oranının incelenmesini sağlayan teknikler olup; obezite, vücut yağ oranı ölçüm tekniklerinin zorluğu, maliyeti ve vücut kas kütlesinin de bu ölçümleri etkileyebilmesi nedeniyle, vücut kilosu ve boyu üzerinden hesaplanan [vücut ağırlığı (kg) / (vücut boyu x vücut boyu² (m²)] vücut kitle indeksi (VKİ) ile tariflenir (23). Obezite, daha önce vücut ağırlığının boya göre ideal ağırlığın %120'si olması şeklinde tanımlanırken (24), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tarafından 2000 yılında VKİ'nin 95 percentil ve üzeri olması

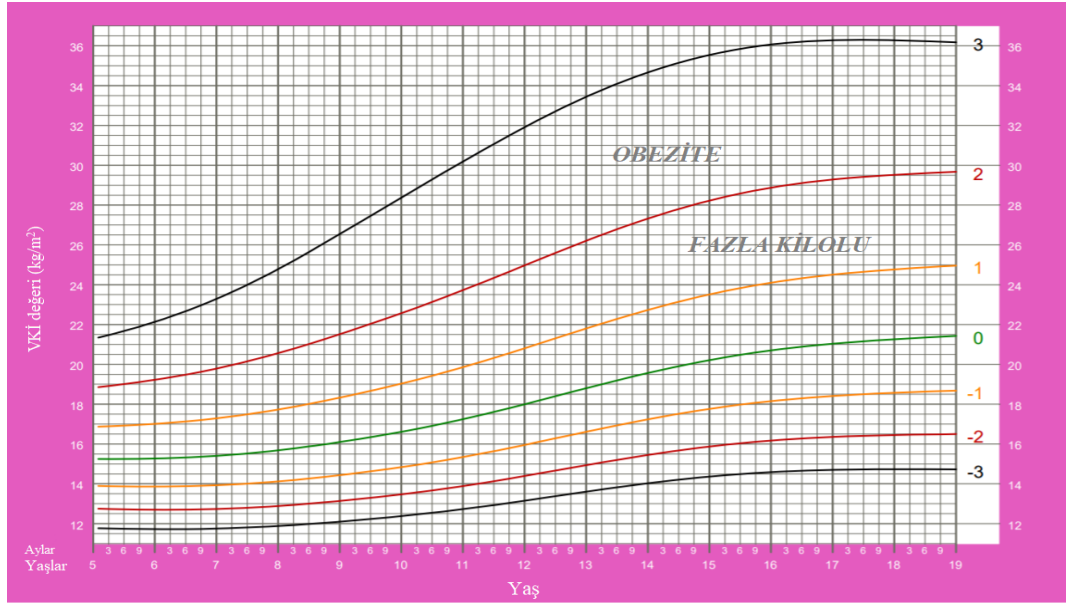
(8), DSÖ tarafından 2007 yılında ise VKİ Z skorunun 2 SDS üzeri olması olarak tanımlanmıştır (2, 6).

VKİ Z skoru, ölçülen VKİ değerinden, aynı yaş ve cinsiyetteki popülasyonun ortalama ölçüt değeri çıkarıldıktan sonra, elde edilen sonucun referans alınan popülasyonun standart sapmasına bölünmesiyle hesaplanır. Yaş, cinsiyet, ırk, puberte gibi birçok faktörün farklı etkileri nedeniyle her ülkenin belirlediği farklı VKİ standartları bulunur (25). Ülkemizde son olarak 2015 yılında Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocuklar için VKİ referans aralıkları güncel olarak belirlenmiştir (26).

Şekil 1 ve 2’de DSÖ verileri ile hesaplanmış olan “yaşa göre VKİ Z skoru” eğrisi sunulmuştur.



Şekil 1: Erkek çocuklarda yaşa göre VKİ Z skoru çizelgesi



Şekil 2: Kız çocuklarda yaşa göre VKİ Z skoru çizelgesi

Dünya Sağlık Örgütü, 2016’da son raporunda çocukluk çağında 5-19 yaş arası fazla kiloluluğun ve obezitenin dünyadaki sıklığının %18’e ulaştığını belirtirken, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) CDC tarafından 2-19 yaş arasında obezite oranı 2015-2016 yılı çalışmasında %18.5 olarak rapor edilmiştir (1, 27). 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre, ABD’de çocukluk çağında okul öncesi dönemde %8.4, okul çağında %17.7, adölesan dönemde ise %20.5 oranında obezite prevalansı mevcuttur; fazla kilolu grup da göz önünde bulundurulursa ABD’de yaklaşık olarak 3 çocuktan biri fazla kilolu veya obez sınıfına girmektedir (28, 29). 2015-2016 yılına ait CDC raporunda ABD’deki çeşitli yaş aralıklarındaki obezite oranlarının 2-5 yaş arası %13.9, 6-11 yaş arası %18.4, 12-19 yaş arası %20.6 şeklinde değişken oranlarda arttığı gözlenmektedir (27, 30). Ülkemizde 2016 yılında açıklanan Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması raporuna göre ilkokul 2. sınıftaki çocuklar arasında fazla kiloluluk

oranının %14.6, obezite oranının %9.9'a, 2018 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması raporuna göre ise 5 yaş altı çocuklarda %8.1'e ulaştığı gözlenmektedir (4, 31).

2.1.2. Obezitenin sınıflandırması ve etyolojisi

Obezite enerji denklemindeki (enerji alımı = bazal metabolizma + fiziksel aktivite + ısı üretimi) pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkar. Bu denklemin her bir bileşenine etki gösteren çevresel, genetik, hormonal birçok faktör mevcuttur, dolayısıyla obezite multifaktöriyel, sebep ve sonuç ilişkileri itibariyle kompleks bir hastalıktır.

Obezite, altta yatan bir hastalık olmaksızın, fazla gıda tüketimine bağlı olarak geliştiğinde primer / eksojen obezite; altta yatan nöroendokrin, genetik veya diğer hastalıklara bağlı geliştiğinde sekonder / endojen obezite adını alır. Yağ hücre ve sayılarına göre ise hiperplazik / hiperselüler tip obezite ve hipertrofik tip obezite olarak ikiye ayrılır. Hiperselüler tip obezitede yağ hücrelerinin sayısı artar, bu tip genellikle çocukluk çağında olur, erişkinde nadir görülür. Hipertrofik tip obezitede ise yağ hücrelerinin sayısı değişmeksizin bu hücrelerin büyüklüğü ve yağ içeriği artar, bu tip ise daha çok erişkinlerde ve gebelerde görülür. Ayrıca obezite, yağ birikiminin vücutta hangi lokalizasyonda olduğuna göre santral / abdominal tip veya periferik / gluteal tip olarak sınıflanır. Santral tip obezitede yağ doku karın bölgesi civarında birikir, periferik tip obezitede ise kalça bölgesinde birikim meydana gelir (6, 32, 33).

Endojen obezite etyolojisinde, Prader-Willi Sendromu, Beckwith Wiedemann Sendromu, Albright Herediter Osteodistrofisi, Alström Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu, Cohen Sendromu gibi sendromik hastalıkların yanı sıra; Leptin, Proopiomelanokortin, Melanokortin Reseptör-4, Single-Minded-1, Prohormon Konvertaz-1 gibi genlerdeki monogenik gen defektleri; hipotiroidizm, Cushing sendromu, büyüme hormonu eksikliği, persistan hiperinsülinizm, psödohipoparatiroidizm gibi endokrinolojik hastalıklar; beyin hasarı, geçirilmiş beyin cerrahisi, hipotalamik obezite, kranial radyasyon maruziyeti gibi nörolojik hastalıklar ve depresyon, yeme bozuklukları gibi psikiyatrik rahatsızlıklar yer alır. Trisiklik antidepresan, antipsikotik veya antiepileptik ilaçlara ikincil gelişen obezite de bu gruptadır (6, 29, 33, 34).

Tablo 1: Sekonder (endojen) obezitenin nedenleri

Nörolojik Nedenler	Endokrin Nedenler	Monogenik Defektler
Beyin hasarı	Hipotiroidizm	Leptin reseptör eks.
Geçirilmiş beyin cerrahisi	Cushing sendromu	Proopiomelanokortin eks.
Hipotalamik obezite	Büyüme hormonu eksikliği	Melanokortin Reseptör-4 eks.
Kranial radyasyon maruziyeti	Persistan hiperinsülinizm	Prohormon Konvertaz-1 eks.
	Psödohipoparatiroidizm	
Genetik Sendromlar		Hipotalamik Nedenler
Prader-Willi sendromu	Psikiyatrik Nedenler	Tümör
Beckwith Wiedemann sendromu	Depresyon	Kraniofarenjioma
Albright herediter osteodistrofisi	Yeme bozuklukları	
Alström sendromu	Sosyal fobi	İlaç Kullanımı
Bardet-Biedl sendromu	Anksiyete bozukluğu	Trisiklik antidepresanlar
Cohen sendromu		Antipsikotik, antiepileptik ajanlar

Obezitenin oluşmasında kalıtsal ve çevresel faktörler de etkilidir. Çalışmalarda, obez ebeveynlerin çocuklarında obezite riski artmış saptanmış (35),

obez bireylerin anne ve babalarında fazla kiloluluk ve obezite oranlarının yüksek olduğu bulunmuş (36), anne ve / veya babaların VKİ'si ile çocuklarının VKİ'si arasında ilişki saptanmıştır (33, 37-39). Tüm bunlar epigenetik faktörlerin obezitedeki rolünü kanıtlar niteliktedir. Doğum haftasına göre iri ya da küçük doğma, erkek cinsiyet, yaşamın ilk yıllarında fazla kilo alımı (özellikle 8 ve 18 ay), intrauterin dönemde diyabete maruziyet, gebeliğin herhangi bir döneminde annenin sigara içmesi, anne sütünün kısa süre alınması gibi durumlarda çocukluk çağında VKİ'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (39-43).

Bireysel davranış dinamiklerinin yanı sıra gıda endüstrisinin günümüz pazar ve satış politikalarının çıktısı olan sağlıksız gıda tüketim alışkanlıkları da obezitenin sebepleri arasında kendine yer bulmaktadır: Abur cubur atıştırma, meyve ve sebzeden fakir beslenme, öğün atlama, gereğinden büyük porsiyonlar, paketli rafine yiyeceklerin ve tatlandırıcı içeceklerin tüketimi gibi... Fiziksel aktivite azlığı, az uyuma ve fazla televizyon izleme sedanter yaşamı tetikleyerek kilo alımına yol açar. Televizyon izlemek, sadece sedanter bir davranış biçimi değildir, aynı zamanda “bilinçsizce” abur cubur tüketimi ile saptanmış ilişkisi ve çocukların reklamlar aracılığıyla besin seçim ve alışkanlıklarını yönetebilmesi ve yönlendirebilmesi sebebiyle televizyon karşısında geçirilen vakit, çocuk ve erişkin sağlığı açısından önem arz eder. Ayrıca ailelerin eğitim düzeyinin, mesleki ve sosyoekonomik durumunun, gıda alışkanlıklarının ve egzersiz konusundaki tutumunun, okul öğretmenlerinin ve arkadaşlarının davranışlarının, çocukların park, koşu alanlarına ulaşım imkanı gibi şehir planlama unsurlarının da etyolojide yeri vardır (6, 7, 29, 44-46). Bir sistematik derlemede en önemli üç çevresel

faktörün tatlandırıcılı içecek tüketimi, porsiyon boyutu ve gıda tercihi olduğu belirtilmiştir (47).

2.1.3. Obezitenin komplikasyonları ve tedavisi

Çocukluk çağı obezitesi sadece endokrinolojik, gastroenterolojik, pulmoner, kardiyovasküler sistemi değil, tüm vücut sistemlerini etkileyen komorbiditelerle ilişkilidir. Obezite, temelde visceral yağ birikimine neden olarak metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Obezitede yağ dokuda adipositler ve makrofajlar başta olmak üzere immün mekanizmayla ilişkili birçok hücre etkileşime girer. Bu etkileşimlerde yağ dokudan salgılanan ve adipokin olarak adlandırılan leptin, adiponektin, resistin, yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) gibi birçok biyoaktif hormonal molekülün tetikleyici rolü vardır; tüm bunlar komplikasyonların oluşumuna neden olur. Komplikasyonların temelinde vücutta oluşan kronik metabolik inflamasyon, bir diğer deyişle “metaflamasyon” süreçleri sorumlu tutulmaktadır (29, 48-51). Şiddeti tipik olarak obezitenin derecesi ile artan, önceden “erişkin hastalığı” olarak kategorize edilen T2DM, dislipidemi, ateroskleroz, steatohepatit, obstrüktif uyku apnesi gibi obezite komplikasyonları, artık çocuklarda primer hastalık olarak da ele alınmaktadır (48).

Tablo 2: Obezitenin çeşitli komplikasyonları

Endokrinolojik	Kardiyometabolik & Kardiyovasküler	Gastroenterolojik
Hiperinsülinemi	Hipertansiyon	Hepatosteatoz
İnsülin direnci	Dislipidemi	Gastroözefagial reflü, özefajit
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Sol ventrikül hipertrofisi	Mide, hepatoselüler CA
Metabolik sendrom	Endotelial disfonksiyon	Kolelitiazis
Polikistik Over Sendromu	Nörolojik & Psikiyatrik	Diğer
Tiroid hormon bozuklukları	Psödötümör serebri	Apne, astım
Puberte bozuklukları	Polinöropati	Epifiz kayması, kırık riski
Büyüme hormon bozukluğu	Depresyon, sosyal fobi	Akantozis nigrikans, stria

2.1.3.1. Endokrinolojik Komplikasyonlar

Obez çocuklar hiperinsülinemi, insülin direnci, prediyabet ve sonrasında T2DM için risk altındadır; obezitenin şiddetine, etnik kökene ve yaşa bağlı olarak prediyabet ve diyabet riski değişir (29, 52, 53). Ergenlik döneminde T2DM gelişen olgular, mikroalbuminüri, dislipidemi, hipertansiyon gibi diyabet ilişkili komplikasyonlar ve glisemik kontrol açısından yaşamın sonraki dönemlerinde diyabet oluşan olgulara kıyasla daha risklidir (54). Obezlerde insülin direncini belirlemeye yönelik *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), *Fasting Glucose to Insulin Ratio* (FGIR) ve *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) değerleri kullanılır. HOMA-IR, “açlık insülin düzeyi (milliunits/mL) x açlık glukoz düzeyi (mg/dL)] ÷ 405” formülü ile hesaplanır. FGIR, “açlık glukoz düzeyinin açlık insülin düzeyine oranı”nı temsil eder. HOMA-IR düzeyi insülin direnci ile doğru orantılı olarak değişir. QUICKI ise, “ $1 \div [\log (\text{Açlık insülin düzeyi}) (\text{microU/mL}) + \log (\text{açlık glukoz düzeyi}) (\text{mg/dL})]$ ” formülüyle hesaplanır. FGIR oranı ve QUICKI indeksi insülin direnciyle ters orantılıdır.

Literatürde ortak bir fikir birliği olmasa da, hesaplamalar itibariyle son çalışmalarda genel olarak HOMA-IR $>3,16$, FGIR <7 ve QUICKI $<0,357$ saptanan bireylerde insülin direnci olduğu kabul edilmektedir (55-58). Tüm bu yöntemler arasında HOMA-IR, Keskin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diğerlerine kıyasla daha güvenilir olarak saptanmıştır (59).

Metabolik sendrom santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu bileşenlerinden oluşan, ilk kez Reaven tarafından 1988 yılında “Sendrom X” şeklinde tariflenmiş, insülin direnci ile ilişkili bozukluklar bütünüdür (10). Patogenez itibariyle obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki anahtar rol oynamaktadır. Karaciğer, adipoz doku, iskelet kasları ve pankreasta biriken serbest yağ asitleri sadece obeziteye yol açmaz; aynı zamanda insülin sinyal mekanizmalarını bozarak insülin direncinin oluşmasına da sebep olur. Karaciğerdeki insülin direnci glukoz üretiminin baskılanamamasıyla sonuçlanır; hiperinsülinemi ise lipojenik enzim genlerinin transkripsiyonunu artırır. Karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri trigliserid aşırı üretimi ile hiperkolesterolemi yapar (10, 11). Metabolik sendromda tansiyon yüksekliğinin sebebi olarak hiperinsülinemiye ikincil sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renal sodyum retansiyonu ve düz kaslardaki çoğalma sorumlu tutulmaktadır (60-64).

Erişkin hastalarda metabolik sendrom tanı kriterleri konusunda fikir birliği sağlanmasına karşın, çocukluk çağında henüz net bir tanımlama ortaya konulamamıştır; bununla birlikte IDF tarafından 2007 yılında yapılan uzlaşıda Cook ve arkadaşları (65), de Farranti ve arkadaşları (66), Cruz ve arkadaşları (67), Weiss ve arkadaşları (68), Ford ve arkadaşları (69) tarafından yapılan önceki

alışmalar baz alınarak pediatrik metabolik sendrom kriterleri yeniden yapılandırılmıştır: 10-16 yaş arası için bel çevresinin 90 persentilin üzerinde olması (abdominal obezite varlığı), açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl ve üzerinde olması, kan yüksek-yoğunluklu lipoprotein (*High-Density Lipoprotein*; HDL) düzeyinin 40 mg/dl altında olması, sistolik kan basıncının 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncının 85 mm/Hg veya üzerinde olması, açlık kan şekerinin (AKŞ) 100 mg/dl ve üzerinde olması veya hastada tanılı T2DM varlığı. 10-16 yaş grubundaki çocuklar için abdominal obezite varlığı ile beraber diğer kriterlerin iki veya daha fazlasına sahip olmanın metabolik sendrom olarak tanımlanması önerilmiş olup; 16 yaş üzeri çocuk hastalar için ise erişkin tanı ölçütlerinin kullanılması önerilmiştir: Erkeklerde bel çevresinin 94 cm, kızlarda ise 80 cm veya üzerinde olması, açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması, kan HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde 40 mg/dl, kızlarda 50 mg/dl altında olması, sistolik kan basıncının 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncının 85 mm/Hg veya üzerinde olması, AKŞ'nin 100 mg/dl üzerinde olması veya tanılı T2DM varlığı (11).

Tablo 3: IDF'ye göre metabolik sendrom tanı kriterleri

Yaş	Bel çevresi	Trigliserid (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Kan basıncı (mmHg)	AKŞ (mg/dl)
10-16 yaş	≥ 90 persentil	≥ 150	<40	Sistolik ≥ 130 veya Diyastolik ≥ 85	> 100 veya tanılı T2DM
> 16 yaş	Kadında ≥ 94 cm Erkeklerde ≥ 80 cm	≥ 150	Kadında < 50 Erkeklerde < 40	Sistolik ≥ 130 veya Diyastolik ≥ 85	> 100 veya tanılı T2DM

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığı Ankara’da 1385 çocukta yapılan bir taramada %2.2 bulunmuştur, popülasyon içindeki fazla kilolu veya obez olan çocuklarda bu oran %21’e ulaşmıştır (70). Friend ve arkadaşlarının yaptığı literatür derlemesinde; tüm yaş grupları ve popülasyonlarda metabolik sendrom prevalansı %3.3, fazla kilolu çocuklar grubunda %11.9, obez popülasyonda %29.2 saptanmıştır (9).

Obez kız çocuklarda erken cinsel olgunlaşma ve yaşlılara göre kemik yaşının hızlı ilerleme durumu görülebilmektedir. Adölesan kızlarda hiperandrojenizm ve adet düzensizliği, akne ve hirsutizmle seyreden polikistik over sendromu riski artmaktadır. Literatürde erkek obez çocuklarda pubertal gelişimin hızlanıp hızlanmadığı konusu tartışmalı durumdadır (71-73).

Obezlerde artmış serum tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri saptanabilir (74); triiyodotironin ve tiroksin (T4) seviyeleri çoğunlukla normal olmakla beraber nadiren hafifçe artmış görülebilir (75, 76).

2.1.3.2. Kardiyometabolik ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Obezlerde artmış kan basıncı, düşük HDL kolesterol seviyesi ve artmış trigliserid seviyesinin yol açtığı ateroskleroz gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin prevalansı yüksektir (68, 77-79).

Hipertansiyon uzun vadede beyin, kalp, böbrek, göz gibi hedef organlarda kalıcı hasar yarattığı için erken tanı ve takibi önem taşır (63).

Obezitenin süre ve şiddetine bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi, sol ventriküler ve sol atrial çap artışı, sistolik ve diyastolik disfonksiyon gibi ekokardiyografik, artmış karotis intima media kalınlığı ve arteriyel endotelial disfonksiyon gibi ultrasonografik bulgulara rastlanabilir (29, 77, 80, 81).

2.1.3.3. Gastroenterolojik Komplikasyonlar

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH; *Non-alkoholic fatty liver disease; NAFLD*) çocuklarda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Büyük bölümü asemptomatiktir ve karaciğerde basit steatozdan, steatohepatit, fibrozis veya siroza kadar değişen derecelerde organ hasarı gerçekleşebilir. Hastalarda yüksek karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz) gibi laboratuvar anormallikleri görülebilmektedir. Obezite, insülin direnci, T2DM, dislipidemi ile NAYKH arasında ilişki mevcuttur (82, 83). NAYKH, obez popülasyonda 6 kata kadar daha sık görülmektedir (13, 14, 84). Tanıya yönelik taramada *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) tarafından USG gibi girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri ile ALT düzeyi kombinasyonunun uygun olduğu belirtilmektedir (15, 16). Asemptomatik karaciğer yağlanması erken döneminde hastalığın saptanmasında USG taraması kullanılabilir; bununla beraber, serum transaminazları (özellikle ALT) artmış veya yüksek sebat eden olgularda Wilson hastalığı, toksik hepatit gibi diğer olası ön tanıların dışlanması için karaciğer biyopsisi tanı kılavuzlarında halen en güvenilir yöntem yani “altın standart”

olarak belirtilmektedir (15). Biyopsinin zor ve girişimsel bir işlem olması sebebiyle, NAYKH şiddetini saptamak ve hastalığın prognozunu tahmin edebilmek için yaş, cinsiyet, VKİ ve AKŞ, AST, ALT, albumin, platelet düzeylerinin kullanıldığı noninvaziv bir skorelama formülü geliştirilmiştir (85). Gastroözefageal reflü, özefajit, gastrik, hepatoselüler kanser, safra kesesi taşı, akut pankreatit ve diyare, obezitenin diğer önemli gastroenterolojik komplikasyonları arasında sayılabilir (86, 87).

2.1.3.4. Diğer Komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyon olarak, obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha fazla uyku solunum bozukluğunun görüldüğü saptanmıştır; yapılan çalışmalarda apne sıklığı ve şiddetinin VKİ ile arttığı belirlenmiştir (88). Aşırı obez çocuklarda alveoler hipoventilasyon ve oksijen desatürasyonu görülebilmektedir (89). Obezlerde astım hastalığı riski de artabilir (90).

Ortopedik açıdan obezlerde artmış kemik kırığı riski, alt ekstremit eklemlerinde ağrı, tek veya çift taraflı femur başı epifiz kayması ve buna bağlı kemik hizalanma kusurları görülebilir (91, 92).

Pseudotümör serebri (idyopatik intrakraniyal hipertansiyon) hastalığının nörolojik bir komplikasyonudur ve kliniğe baş ağrısı ile başvuran obez çocuklarda akılda tutulması gereken bir tanıdır (93).

Akantozis nigrikans, stria, intertrigo, lenfödem, hidradenitis suppurativa veya fronkül oluşumu obezitenin dermatolojik komplikasyonlarıdır; akantozis

nigrikans bulgusunun insülin direncine ikincil oluştuğu bilgisi klinik pratikte hekimlere yol göstericidir (94, 95).

Obez hastalarda kaygı bozuklukları, depresyon, damgalanma korkusu, ötekileştirilmeye bağlı sosyal izolasyon, özgüven azlığı, düşük yaşam kalitesi gibi bir çok psikiyatrik bulgu veya komplikasyon gelişebilmektedir (96, 97).

2.1.3.5. Tedavi Seçenekleri

Obezitede çocukluk çağında diyet, fiziksel aktivite ve egzersiz, yaşam tarzı değişikliği, bilişsel davranışçı psikoterapi birinci basamak tedavi seçenekleri arasındadır. Tüm bu müdahalelere rağmen kilo durumu kontrol altına alınamayan ve komplikasyon gelişen olgularda farmakolojik tedavi (orlistat, sibutramin vs.) veya bariatrik cerrahi alternatif tedavi olarak düşünülebilir (7, 98).

2.2. Yağ asidi bağlayıcı protein ailesi

2.2.1. Tanım, yapı ve fonksiyonlar

Yağ asitleri, yaşam için hem bir enerji kaynağıdır hem de gen ekspresyonlarında, inflamatuvar, metabolik yanıtlarda; büyüme ve hatta “hayatta kalma” yollarında çeşitli biyoevrimsel düzenlemeler için sinyal görevi görür. Hücre içi lipid şaperon ailesinden olan yağ asidi bağlayıcı proteinler, 1970’li yıllarda keşfedilen, memeli hücrelerinde salgılanan, hücrelerin “lipid cevabını” ayarlayan molekül grubudur. Yaklaşık 12-15 kilodalton büyüklüğünde

sitoplazmik proteinlerdir ve toplam hücre içi proteinlerin %1-6'sını teşkil ederler. Metabolik, inflamatuvar, immün süreçlerde rol oynarlar. Doymuş-doymamış uzun zincirli yağ asitlerine, eikazonoidlere ve diğer lipidlere (hidrofobik ligandlara) yüksek afinite ve selektivite ile geri dönüşümlü olarak bağlanırlar.

Yağ asidi bağlayıcı protein ailesi “Karaciğer”, “Barsak”, “Kalp”, “Adiposit”, “Epidermal”, “İleal”, “Beyin”, “Myelin” ve “Testis” alt tipleri olmak üzere 9 alt tipe ayrılmaktadır. Bu alt gruplar farklı izoformlara sahip olsa da %15 ile %70 arası protein sekans benzerlikleri gösterirler. Her yağ asidi bağlayıcı protein, (*Fatty Acid Binding Protein*; FABP), yapısal farklılıkları sebebiyle yağ asitleri için farklı ligand selektivitesi ve bağlanma afinitesine sahiptir. FABP’ler üç boyutlu yapıları itibariyle transport, yani “kapı mekanizmaları” özelliğine sahiptirler. Bu özellikleri, farklı selektiviteye sahip birçok ligand ile aktive veya inaktive edilebilir (20, 99-102). FABP ailesinin alt tipi olan üyelerin, bu aktivasyon veya inaktivasyon durumlarına göre, salgılandıkları dokuyla ilişkili farklı hastalık gruplarının gelişimi (örneğin kalp tipi FABP ile akut koroner sendrom hastalığı ilişkisi, beyin tipi FABP ile beyin hasarı ilişkisi gibi) üzerinde etkisi olabileceği teorisi üzerinde son yıllarda çalışılmaktadır.

Yağ asidi bağlayıcı protein ailesinin biyolojik etki yolları halen üzerinde çalışılan bir konudur; bununla beraber, çeşitli kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarında rol aldıkları kesindir. Protein ailesinin alt grubuna göre hedef organ değişmekle beraber, genel olarak yağ asitlerinin, hücre içine alımında ve oksidasyon, membran sentezi gibi amaçlar için mitokondri, peroksisom, endoplazmik retikulum gibi ayrı spesifik organellere transferinde; sitoplazmada

damlacık olarak depolanmasında ve tekrar hücre dışına verilmesinde; nükleustaki transkripsiyon, sinyalizasyon trafiğinde; yine yağ asitlerinin eikozanoid ara bileşiklerine dönüştürülmesinde ve lökotrienlerin stabilizasyonunda görev aldıkları düşünülmektedir (17-21, 102). Karaciğer, yağ, bağırsak gibi hızlı yağ asidi sirkülasyonuna sahip dokularda yüksek miktarda bulunurlar (103).

2.2.2. Adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein

Yağ asidi bağlayıcı proteinler arasında en iyi tanımlanan alt tip adiposit tip yağ asidi bağlayıcı proteindir (diğer adları ile A-FABP; Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Tip 4; FABP4). A-FABP, yağ hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerde, az miktarda da endotelial hücrelerde bulunur. A-FABP özellikle yağ dokusunda yüksek oranda bulunur ve adipositlerin, monositlerin, makrofajların farklılaşması esnasında salınarak kana karışır (18, 21).

Fonksiyonel olarak A-FABP, diğer FABP üyeleri gibi, afinitesinin yüksek olduğu bir uzun zincirli yağ asidini (palmitik asit, stearik asit, oleik asit vs.) bağlar; mitokondri, peroksizom, çekirdek gibi görev alacağı organelere transferini sağlar, hücre içi enzim aktivitelerini regüle eder ve ihtiyaç fazlası yağ asitlerini damlacık şeklinde depolar (21, 104). Sitobiyokimyasal düzeyde adipositlerde peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR gama) aktivasyonunu artırır, hormon duyarlı lipazı aktive eder, bu etkileşim yoluyla katalitik aktiviteyi regüle eder. JNK (c-jun n-terminal kinaz), IKK (kappa kinaz inhibitörü) ve adipositteki insülin aktivitesi yoluyla inflamatuvar yanıtları inhibe eden sinyal ağlarını

düzenler ve “inflamasyonu artırır”; uzak hedef dokularda lipid hormon üretimini ayarlar (105). Makrofajlarda ise, IKK yolağını etkiler, adipoz dokudaki etkisine benzer şekilde inflamasyonu artırıcı etkide bulunur fakat adipositlerdeki etkisinin tersine bu hücrelerde PPAR gama inhibisyonunu tetikler (18, 21, 106, 107).

A-FABP ekspresyonunun, özellikle adiposit farklılaşması esnasında PPAR gama agonistlerinin transkripsiyonel aktivasyonu ve yağ asitleri, insülin veya deksametazon ile arttığı; atorvastatin ve metformin kullanımı sonrasında makrofajlarda, sitagliptin kullanımı sonrasında da bazı yağ hücrelerinde azaldığı görülmüştür (108-112). BMS309403 adlı farmakolojik A-FABP inhibitörü, kobay deneylerinde gözlemlendiği kadarı ile myotübüllerde insülin duyarlılığını arttırmakta, iskelet kasında lipid ilişkili endoplazmik retikulum stresinden kaynaklanan inflamasyonu ve Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu azaltmaktadır; selüler lipid içeriğinin azalmasında ve dolayısıyla ateroskleroz oluşumunun önlenmesinde etkilidir (103, 113, 114). Omega-3 yağ asidi etil esterleri dolaşımdaki A-FABP seviyesini düşürmektedir ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği öngörülmektedir (115). Farmakolojik terapötik bir hedef olarak yeni çalışmaların gündem konusu durumundadır (103).

2.2.3. Adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein ile obezite, metabolik sendrom ve hepatosteatoz ilişkisi

Adipositlerden, makrofajlardan, endotelial hücrelerden salgılanan A-FABP’ın biyoaktif etkileri, endoplazmik retikulum stresinin tetiklenmesinden ve

insülin sinyal mekanizmasının etkileniminden ötürü ortaya çıkmaktadır. In vivo ve in vitro deneylerde eksojen A-FABP'nin hepatik glukoz üretimini arttırdığı, hepatik hücrelerde organel streslerini indüklediği, pankreatik beta hücrelerinde insülin sekresyonunu arttırdığı, bazı malignitelerde rol aldığı; örneğin meme kanserinde hücre proliferasyonunu tetiklediği saptanmıştır (116-118).

Obezite ve artmış visceral yağ dokusu, hücrel oksidatif stresi artırır. A-FABP normal şartlar altında linoleik asit ve alfa-linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerine bağlanmayı tercih ederken, obeziteye bağlı oksidatif stres durumunda muhtemelen yapısal değişikliğe uğrayarak palmitik asit gibi doymuş yağ asitlerine bağlanmayı tercih eder. Palmitik asidin bu yolaktaki etkilerini inceleyen çalışmalarda inflamatuvar cevapların, kemokin sinyallerinin ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), NF- κ B yolak aktivitelerinin artmış olduğu görülmüştür (119).

FABP'lerin görevleri ve bu görevlerin klinik yansıması laboratuvar ortamında FABP'den yoksun kobaylar üzerinde yapılan çalışmalarla daha iyi keşfedilmeye başlanmıştır. A-FABP eksikliği olan kobaylarda hem genetik hem diyetle bağlı obezitede, hiperinsülinemi ve insülin direncinin daha az görüldüğü saptanmıştır (22). Birçok hayvan çalışmasında A-FABP ile metabolik sendrom, inflamasyon, obezite arasında ilişki bildirilmiştir (18, 19, 21, 101, 102).

Farelerde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, A-FABP eksikliğinin, hormon sensitif lipaz ile etkileşimin ortadan kalkmasına yol açtığı ve bu yolla lipoliz döngüsünün azaldığı bulunmuştur (120). Benzer şekilde A-FABP gen lokusunda T87-C polimorfizmi saptanan heterozigot genetik varyant insanlarda

kan trigliserid seviyesinin ve inflamasyonun; ve bunların paralelinde koroner kalp hastalığı ve T2DM riskinin azaldığı belirtilmiştir (121). Adiposit veya makrofajlarında total A-FABP ve apolipoprotein E eksikliği olan kobaylarda diyet ilişkili ateroskleroza karşı korunma geliştiği ve kan glukoz ve insülin seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiş; A-FABP ve FABP5'in kombine eksikliğinin tek başına A-FABP eksikliğine kıyasla diyabete, insülin direncine, kolesterol bozukluğuna ve hepatik yağlanmaya karşı daha yüksek bir koruma sağladığı gözlenmiştir (21).

Aimin Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada A-FABP'in insan adipositlerinde majör bir sitoplazmik protein olduğu ve bu hücrelerden salındığı; serum A-FABP düzeyinin vücuttaki “yağlanma değişikliği” ile ilişkili bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır (17).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda günümüze kadar yapılan çok sayıda kesitsel ve prospektif insan çalışmasında, temelde Furuhashi ve arkadaşlarının vurguladığı “metaflamasyon” mekanizması üzerinden, A-FABP ile insülin direnci, T2DM, ateroskleroz, kardiyak disfonksiyon, hipertansiyon ve hepatosteatoz gibi birçok önemli hastalık arasında ilişkiler saptanmıştır (17, 18, 21, 122-127). Çocuklarda obezite varlığında A-FABP'in dolaşımdaki düzeyi yüksek saptanmaktadır (128, 129). Bir çocuk çalışmasında bu düzeyin yaş, cinsiyet veya puberte evresinden bağımsız olarak kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (130). Birçok erişkin çalışmasında NAYKH'de serum A-FABP düzeyleri, hepatosteatozu olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur (131-133).

3. AMAÇ VE HİPOTEZ

Çalışmanın ana amacı, obez çocuklarda serum A-FABP düzeyinin, metabolik sendromu olan ve olmayan, karaciğer yağlanması olan ve olmayan gruplardaki farkını araştırmaktır. Bu düzeyin insülin direnci parametreleri, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkileri de çalışma kapsamında incelenmiştir.

Çalışmanın hipotezi, obez çocuklarda A-FABP serum düzeyinin; aynı yaş ve cinsiyetteki obez olmayan çocuk grubuna göre yüksek; obez çocuklar arasında metabolik sendromu olan alt grupta metabolik sendromu olmayan alt gruba göre; karaciğer yağlanması olan alt grupta ise karaciğer yağlanması olmayan alt gruba göre yüksek olduğudur. Çalışmamızda A-FABP serum düzeyi ile metabolik sendrom kriterleri olan bel çevresi, tansiyon yüksekliği, açlık kan trigliserid ve glukoz düzeyleri arasında pozitif, HDL düzeyi arasında negatif korelasyon saptanacağı ve obez grubunda hepatosteatoz şiddeti fazla olgularda A-FABP serum düzeyinin diğer olgulara kıyasla daha yüksek saptanacağı öngörülmüştür.

4. YÖNTEM

4.1. Çalışma grupları

2019 Aralık – 2020 Mart ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 10-18 yaş arası 57 obez çocuk çalışma grubu, Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran 10-18 yaş arası 50 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak çalışma havuzuna alındı. Akut ya da kronik enfeksiyonu, inflamasyonu olanlar, eşlik eden kardiyovasküler, renal, nöropsikiyatrik, genetik, sendromik hastalığı olanlar, endojen obezite tanısı alanlar ve fazla kilolu (*overweight*) olanlar ile klinik muayene itibariyle puberte öncesi durumda olduğu saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı; bu haliyle çalışma grubunda 44 obez çocuk, kontrol grubunda ise 31 obez olmayan çocuk çalışmaya alındı. Obez olgular hastalığı için diyet, egzersiz programı veya ilaç tedavisi almayanlar arasından seçildi.

4.2. Klinik ve laboratuvar incelemeler

Tüm olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı. Vücut ağırlığı, elektronik tartıda kilogram (kg) biriminde ölçüldü. Boy, ayaklar çıplak ve birleşik durumda Harpenden stadiometresine sırt, kalça, ayak topuklarıyla temas halinde, dik şekilde sabit dururken santimetre (cm) biriminde ölçüldü. Vücut kitle indeksi kilogram biriminden vücut ağırlığının boyun metre biriminden karesine bölünmesi

ile hesaplandı. Boy persentil ve Z skorları çalışma dahilindeki tüm yaş grupları için DSÖ'nün 5-19 yaş için hazırladığı verilere göre, kilo persentil ve Z skorları ise 10 yaş için DSÖ, 10 yaş üstü için CDC verilerine göre hesaplandı. VKİ Z skoru DSÖ tanımına göre 2 ve üzeri olanlar obez, 1-2 arasında olanlar fazla kilolu, 1'in altında olanlar normal-zayıf kabul edildi (134, 135). Bel çevresi persentilleri Hatipoğlu ve arkadaşları tarafından 7-17 yaş arası Türk çocuklar için tasarlanan yerel çalışma kullanılarak ölçüldü. Sınırdaki kalan olgularda ise Fernandez ve arkadaşları tarafından yapılan uluslararası çalışma ile karşılaştırma yapıldı (136, 137).

Olguların sistemik ve endokrinolojik muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı. Saptanan anormallikler olgu takip formlarına kaydedildi. Bel çevresi ayakta, ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında orta noktadan yere paralel bir düzlemde bel çevresine sarılan elastik olmayan bir mezür yardımıyla ölçüldü. Olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri oturur durumda, kısa dinlenme sonrası sağ koldan yaşa ve ölçüye uygun manşonlu manometre kullanılarak yapıldı.

Kan numuneleri 12 saatlik gece açlık periyodu sonrasında antekübital bölgeden uygun sterilizasyon şartları sağlanarak alındı. A-FABP analizi için kan numunesi, rutin flebotomi işlemi esnasında ek invaziv girişime gerek olmadan aynı seansta elde edildi ve sarı kapaklı jelli tüpte laboratuvara transfer edildikten sonra, dakikada 2500 devirde 20 dakika santrifüj edilerek ependorf tüplerine ayrıldı ve Gazi Üniversitesi Merkez Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C'de saklandı. Tüm çocuklardan elde edilen kan numunelerinden AKŞ, insülin, lipid

düzeyleri ve AST, ALT, GGT, kreatinin, ürik asit, CRP, TSH, T4 düzeyleri çalışıldı. *Biovendor* firmasının A-FABP düzey ölçümü için çalışma kiti temin edildikten sonra kılavuzdaki koşullara uygun şekilde saklanan serumlardan *Enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemiyle serum A-FABP protein düzeyi çalışıldı. Diğer serum parametreleri yöntemine uygun tekniklerle çalışıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarında Gazi Üniversitesi Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı'nda görevli branş uzmanı tek hekim tarafından üst abdomen USG yapılarak hepatosteatoz varlığı incelendi ve evresi değerlendirildi. Literatür doğrultusunda, çalışmamızda USG'de karaciğer ekojenitesinde hafif artış saptanan olgular birinci derece, orta düzeyde ekojenite artışı saptanıp intrahepatik damar yapıları görülemeyen olgular ikinci derece, şiddetli düzeyde ekojenite artışı saptanıp, karaciğer sağ lob arka segmenti ile intrahepatik damar yapıları veya diyaframı görülemeyen olgular ise üçüncü derece hepatosteatoz olarak tanımlandı (138). Ayrıca çalışmamızda hepatosteatoz saptanan olgular Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na konsulte edildi ve hepatosteatoza yönelik etyolojik incelemelerinde Wilson, viral hepatit, ilaç - toksin maruziyeti gibi o yaş grubuna uygun karaciğer hastalığı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Obez çocuklarda insülin direncini belirlemeye yönelik HOMA-IR, FGIR, QUICKI değerleri hesaplandı. Mevcut literatür bilgisi dahilinde HOMA-IR $>3,16$, FGIR <7 veya QUICKI $<0,357$ kriterlerinden herhangi birine sahip olgularda insülin direnci mevcut kabul edildi. Üç hesaplama yöntemiyle birden insülin direnci saptanan olgular, insülin direnci saptanmayan olgularla kıyaslamak için

ayrıca not edildi. IDF pediatrik metabolik sendrom kriterleri dahilinde 10-16 yaş arasında bel çevresinin 90 persentilin üzerinde olması (abdominal obezite varlığı) ile beraber, açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl ve üzerinde olması, HDL düzeyinin 40 mg/dl altında olması, sistolik kan basıncının 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncının 85 mm/Hg veya üzerinde olması, AKŞ'nin 100 mg/dl ve üzerinde olması veya tanıli T2DM varlığı kriterlerinden iki veya daha fazlasına sahip olan olgular metabolik sendroma sahip kabul edildi. 16 yaş üzeri çocuklar için ise erişkin tanı ölçütleri kullanıldı: Erkeklerde bel çevresinin 94 cm, kızlarda bel çevresinin 80 cm veya üzerinde olması, sistolik kan basıncının 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncının 85 mm/Hg veya üzerinde olması, açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması, erkekte HDL düzeyinin 40 mg/dl, kızlarda 50 mg/dl altında olması, AKŞ'nin 100 mg/dl üzerinde olması veya tanıli T2DM hastalığı varlığı; yine bu kriterlerin santral obeziteye ek olarak iki veya daha fazlasına sahip olanlar metabolik sendrom olarak kabul edildi. Kriterler dahilinde metabolik sendrom tanısı konamayan fakat kriterlerin bazılarına sahip olan olguların, sahip olduğu toplam kriter sayısı, A-FABP düzeyi ile kıyaslama veya korelasyon analizi yapmak için ayrıca not edildi. *American Academy of Pediatrics* (AAP) ve *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) kılavuzları doğrultusunda total kolesterol için 200 mg/dl ve üstü, LDL kolesterol için 130 mg/dl ve üstü, HDL kolesterol için 40 mg/dl'nin altı veya trigliserid düzeyi için 130 mg/dl ve üstü dislipidemi varlığı için kriterler olarak kabul edildi (139, 140). Tansiyon değerlerinin cinsiyet ve boya göre persentil ölçümü için Banker ve arkadaşlarının güncel çalışması kullanıldı (141). 95p üstü sistolik veya diyastolik

basınç değerlerine sahip olgular hipertansif kabul edildi.

4.3. Etik kurul ve proje onayı

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik ve bilimsel açıdan onay (09.12.2019 tarihli 24074710-604.01.01.-18 no'lu karar) alındı. Çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından 01/2020-02 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya özel olarak hazırlanan ve etik kurul tarafından geçerliliği kabul edilen bilgilendirilmiş gönüllü olur formları doğrultusunda hasta ve sağlam gruplar için katılım öncesi aydınlatılmış onam alındı.

4.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) paket programı ile yapıldı. Verilerin sunumunda nitel olanlarda frekans ve yüzde, nicel olanlarda; normal dağılan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan verilerde medyan ve minimum – maksimum değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılımı tespitinde Kolmogorov Smirnov testi uygulandı. Verilerin karşılaştırılmasında nitel veriler için ki kare testi, nicel veriler için normal dağılım gösterenlerde iki gruplu olanlarda Student T testi, daha fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analiz testi (Least Significant Difference yöntemi), normal dağılım göstermeyenlerde iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi (Conover Iman yöntemi) uygulandı. Nicel veriler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri Tablo 4'te verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımları ve boyları birbirine benzerdi. Çalışma grubunun kontrol grubuna göre boy persentil, boy SDS, kilo, kilo persentili, kilo SDS, bel çevresi, bel çevresi persentili, VKİ, VKİ persentili ve VKİ Z skorları beklendiği şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümlerin dağılımı

Çalışma Grubu (n:44)		Kontrol Grubu (n:31)	p
Yaş, yıl	13,15 (10 -17,8)	15,25 (10-17,75)	0,106
Cinsiyet	Erkek	22 (50,0%)	0,891
	Kız	16 (%51,6)	
		15 (%48,4)	
Boy, cm	159,52 $\pm$ 12,13	159,71 $\pm$ 14,34	0,952
Boy Persentil	67,74 $\pm$ 28,92	52,86 $\pm$ 28,86	0,031
Boy SDS	0,72 $\pm$ 1,09	0,15 $\pm$ 0,98	0,025
Kilo, kg	79,52 $\pm$ 18,98	48,2 $\pm$ 13,42	<0,001
Kilo Persentil	98,78 (82,6-99,99)	54,70 (1,83-91,9)	<0,001
Kilo SDS	2,25 (0,94-4,27)	0,12 (-2,10 – 1,40)	<0,001
Bel Çevresi, cm	98,86 $\pm$ 11,07	69,85 $\pm$ 8,44	<0,001
Persentil <90 (n)	2 (4,5%)	26 (%83,9)	<0,001
>90 (n)	42 (95,5%)	5 (%16,1)	
VKİ, Kg/m ²	30,79 $\pm$ 4,25	18,76 $\pm$ 2,66	<0,001
VKİ Persentil	99,70 (97,38-99,99)	50,00 (0,36-83,40)	<0,001
Z Skor	2,81 $\pm$ 0,47	-0,34 $\pm$ 1,08	<0,001
<1	-	31 (%100)	-
2 $\geq$ Obez	44 (%100,0)		

Çalışma ve kontrol grubunda metabolik sendrom tanılı hastaların ve gruplara göre metabolik sendrom komponent sayısının dağılımları Tablo 5'te verilmiştir. Metabolik sendrom kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmazken, çalışma grubunda 16 olguda (% 36,4) mevcuttu. Gruplar arasında metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubunda metabolik sendrom tanılı olguların ve metabolik sendrom komponent sayılarının dağılımları

		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
		(n:44)		(n:31)		
		n	%	n	%	
Metabolik sendrom tanısı		16	(%36,4)	-	-	<0,001
Metabolik sendrom komponent sayısı	Yok	1	(%2,3)	21	(%67,7)	<0,001
	1	19	(%43,2)	10	(%32,3)	
	2	8	(%18,2)	-		
	3	14	(%31,8)	-		
	4	2	(%4,5)	-		
	5	-		-		

Çalışma ve kontrol grubunda hepatosteatoz olan olguların dağılımları Tablo 6’da verilmiştir. NAYKH, kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmazken, çalışma grubunda 29 olguda (%66) mevcuttu. Gruplar arasında karaciğer yağlanması varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunda hepatosteatoz varlığına veya derecesine göre olguların dağılımı

		Çalışma Grubu (n:44)		Kontrol Grubu (n:31)		p
		n	%	n	%	
Hepatosteatoz	Normal	15	(%34,1)	31	(%100,0)	<0,001
	Grade 1	22	(%50,0)	-	-	
	Grade 2	5	(%11,4)	-	-	
	Grade 3	2	(%4,5)	-	-	

Çalışma ve kontrol grubunda hipertansiyon veya dislipidemi olan olguların dağılımları Tablo 7’de verilmiştir. Çalışma grubunda 29 olguda (%65,9), kontrol grubunda ise 4 olguda (%12,9) hipertansiyon mevcuttu. Çalışma grubunda 25

olguda (%56.8), kontrol grubunda ise 7 olguda (%22.5) dislipidemi mevcuttu.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubunda hipertansiyon veya dislipidemi olan olguların dağılımları ile hipertansif olguların medyan tansiyon değerleri

	Çalışma Grubu (n:44)			Kontrol Grubu (n:31)			P
	n	%	KB	n	%	KB	
Hipertansiyon	29	%65,9		4	%12,9		<0,001
Sistolik KB, mm/Hg	19	%43	120 (100-150)	2	%6	110 (100-133)	0,001
Diastolik KB, mm/Hg	24	%54	80 (60-100)	3	%9	70 (55-81)	<0,001
Dislipidemi	25	%56,8		7	%22,5		0,003

Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları Tablo 8’de verilmiştir.

Çalışma grubunun AST, ALT, GGT, trigliserid, CRP, ürik asit ve TSH değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL ve kreatinin düzeyleri ise daha düşük bulundu ($p<0,05$). Çalışma ve kontrol grubunun total kolesterol, LDL ve T4 değerleri benzerdi.

Tablo 8: Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları

	Çalışma Grubu (n:44)	Kontrol Grubu (n:31)	P
Kreatinin, mg/dl	0,54 ± 0,11	0,60 ± 0,11	0,020
AST, U/l	25,50 (13-56)	21,00 (15-41)	0,010
ALT, U/l	21,50 (8,0-91,0)	13,00 (7-37)	<0,001
GGT, U/l	17 (5-54)	13,00 (10-30)	0,006
Total Kolesterol, mg/dl	169,23 ± 37,51	167,42 ± 34,29	0,832
LDL, mg/dl	102,48 ± 29,82	102,90 ± 22,96	0,947
HDL, mg/dl	44,55 ± 8,37	53,13 ± 11,23	<0,001
Trigliserid, mg/dl	100 (29-309)	82 (35-134)	0,028
CRP, mg/L	6,22 ± 6,46	2,62 ± 3,27	0,002
Ürik asit, mg/dl	5,27 ± 1,27	4,35 ± 0,93	0,001
TSH, µIU/mL	2,67 ± 1,21	2,14 ± 0,95	0,047
T4, ng/dl	0,80 (0,64-1,26)	0,90 (0,65-1,10)	0,127

Çalışma ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, insülin düzeyi, insülin direnci belirlenmesinde kullanılan HOMA, QUICKI ve FGIR değerleri Tablo 9’da verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun açlık kan şekeri değerleri benzerdi. Çalışma grubunun kontrol grubuna göre açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, QUICKI ve FGIR sonuçları ise daha düşük bulundu ($p<0,05$). Çalışma grubunda 40 olguda (%90,9), kontrol grubunda ise 11 olguda (%35,5) HOMA-IR, QUICKI veya FGIR yöntemlerinden herhangi birini karşılayan insülin direnci mevcuttu. Çalışma grubunda 20 olguda (%45,4), kontrol grubunda ise 3 olguda (%9,6) HOMA-IR indeksine göre insülin direnci mevcuttu. Çalışma grubunda 19 olguda (%43,2), kontrol grubunda ise 3 olguda (%9,6) HOMA-IR, QUICKI ve FGIR kriterlerinin hepsini birden karşılayan insülin direnci mevcuttu. İnsülin direnci varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$).

Tablo 9: Çalışma ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, insülin değerleri ve insülin direnci parametrelerine ve insülin direnci varlığına göre dağılımı

	Çalışma Grubu (n:44)	Kontrol Grubu (n:31)	P
Açlık kan şekeri, mg/dl	86 (59-110)	88,00 (68-107)	0,070
İnsülin düzeyi, μ IU/mL	14,1 (5,60-46,5)	7,20 (2,40-16,80)	<0,001
HOMA	2,9 (1,00-10,10)	1,60 (0,20-3,67)	<0,001
QUICKI	0,33 (0,28-0,38)	0,36 (0,32-0,45)	<0,001
FGIR	6,36 (1,86-15,30)	12,20 (5,23-28,3)	<0,001
Herhangi bir kritere göre insülin direnci olanlar	40 (%90,9)	11 (%35,5)	<0,001
HOMA-IR’ye göre insülin direnci olanlar	20 (%45,4)	3 (%9,6)	0,002
Üç kriterle birden insülin direnci olanlar	19 (%43,2)	3 (%9,6)	0,002

Çalışma grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan olguların laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, vücut kitle indeksleri ve bel çevreleri Tablo 10’da verilmiştir. Çalışma grubu içerisinde metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre bel çevresi ve ürik asit istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunurken HDL düzeyi daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer parametrelerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 10: Çalışma grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan olguların laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, VKİ Z skor ve bel çevreleri

	Çalışma Grubu		P
	Metabolik Sendrom (-) (n: 16)	Metabolik Sendrom (+) (n: 28)	
AKŞ	85 (59-110)	87,5 (66-95)	0,942
İnsülin	14,15 (7,3-42,8)	13,35 (5,6-46,4)	0,845
HOMA	3,38 ± 1,53	3,75 ± 2,70	0,561
QUICKI	0,32 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,734
FGIR	6,41 ± 2,70	6,75 ± 3,72	0,729
Kreatinin	0,52 ± 0,09	0,57 ± 0,13	0,195
AST	26 (13-49)	24,5 (17-56)	0,951
ALT	19 (8-66)	22,5 (12-91)	0,464
GGT	17 (8-31)	17,5 (5-54)	0,990
Total kol.	170,43 ± 34,05	167,13 ± 44,05	0,782
LDL	102,07 ± 29,47	103,19 ± 31,39	0,907
HDL	48,96 ± 6,53	36,81 ± 4,89	<0,001
Trigliserid	90 (29-264)	140 (35-309)	0,121
CRP	4,34 (1,2-35)	4,48 (1-25,1)	0,845
Ürik asit	4,99 ± 1,36	5,76 ± 0,93	0,050
VKİ Z Skor	2,78 ± 0,47	2,86 ± 0,48	0,584
Bel çevresi	95,11 ± 9,59	105,44 ± 10,65	0,002

Çalışma grubunda NAYKH olan ve olmayan olguların laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, vücut kitle indeksleri ve bel çevreleri Tablo 11’de verilmiştir. Çalışma grubunda NAYKH olanlarda olmayanlara göre kreatinin, ALT, ürik asit ve bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken HDL düzeyi düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer parametrelerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 11: Çalışma grubunda NAYKH olan ve olmayan olguların laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, VKİ Z skor ve bel çevreleri

	Çalışma Grubu		P
	NAYKH (-) (n:15)	NAYKH (+) (n:29)	
Açlık kan şekeri	89 (72-106)	86 (59-110)	0,527
İnsülin	13,6 (7,3-46,4)	14,6 (5,6-35)	0,458
HOMA	4,12 ± 2,58	3,20 ± 1,61	0,150
QUICKI	0,32 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,193
FGIR	6,06 ± 2,95	6,78 ± 3,15	0,471
Kreatinin	0,48 ± 0,07	0,57 ± 0,11	0,010
AST	23 (13-47)	26 (17-56)	0,449
ALT	16 (8-34)	24 (11-91)	0,037
GGT	16 (8-25)	18 (5-54)	0,127
Total kol.	173,60 ± 28,34	166,97 ± 41,76	0,584
LDL	105,00 ± 24,30	101,17 ± 32,64	0,691
HDL	49,53 ± 7,71	41,97 ± 7,59	0,003
Trigliserid	104 (29-210)	91 (35-309)	0,577
CRP	3,5 (1,92-17)	5 (1-35)	0,748
Ürik asit	4,67 ± 0,81	5,58 ± 1,36	0,008
VKİ Z Skor	2,83 ± 0,49	2,80 ± 0,47	0,847
Bel çevresi	90,73 ± 8,40	103,07 ± 9,96	<0,001

Çalışma grubunda hepatosteatoz saptanan olguların, hepatosteatoz şiddetine göre ALT düzeylerinin dağılımları Tablo 12’de verilmiştir. Yapılan çoklu karşılaştırmada, ikinci derece NAYKH saptanan olguların ALT düzeyi birinci derece NAYKH saptanan olgulara göre; üçüncü derece NAYKH saptanan olguların ALT düzeyi ise, birinci ve ikinci derece NAYKH saptanan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 12: Çalışma grubunda hepatosteatoz derecelerine göre ALT düzeyleri

	Hepatosteatoz derecesi			p	Çoklu karşılaştırma
	G1 ¹	G2 ²	G3 ³		
ALT	21,27 ± 6,87	57,00 ± 30,7	70,50 ± 6,36	<0,001	*1-2,1-3, 2-3

Çalışma grubunda NAYKH ve metabolik sendrom birlikteliği olan olguların, NAYKH veya metabolik sendromdan herhangi biri olan veya hiçbiri olmayan olgulara göre laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, vücut kitle indeksleri ve bel çevreleri karşılaştırmaları Tablo 13'te verilmiştir. Çalışma grubunda hem NAYKH hem metabolik sendrom olanların, ikisi birden olmayanlara göre kreatinin, ürik asit değerleri ve bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışma grubunda HDL değeri, hem NAYKH hem metabolik sendrom olan olgularda en düşük; bu hastalıkların ikisi birden olmayanlarda ise en yüksekti ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Diğer parametrelerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 13: Çalışma grubunda NAYKH ve metabolik sendrom varlığına veya birlikteliğine göre laboratuvar değerleri sonuçları, insülin direnci parametreleri, VKİ Z skor ve bel çevreleri

	Çalışma Grubu			p	Çoklu
	NAYKH (-) ve MS (-) ¹ (n: 11)	NAYKH veya MS (+) ² (n: 21)	NAYKH ve MS (+) ³ (n: 12)		
AKŞ	84 (72-106)	87 (59-110)	85,5 (66-94)	0,198	
İnsülin	12,5 (7,3-42,8)	15 (8,4-46,4)	11,4 (5,6-35)	0,378	
HOMA	3,50 ±2,10	3,78 ±1,92	3,05 ±2,19	0,614	
QUICKI	0,32 ±0,02	0,32 ±0,02	0,33 ±0,03	0,224	
FGIR	6,57 ±3,02	6,00 ±2,58	7,44 ±3,86	0,439	
Kre	0,49 ±0,08	0,53 ±0,09	0,60 ±0,13	0,037	1-3
AST	23 (13-47)	26 (18-49)	26 (17-56)	0,864	
ALT	16 (8-34)	24 (11-66)	23 (13-91)	0,134	
GGT	16 (9-20)	18 (8-31)	17,5 (5-54)	0,890	
Total K.	174,73 ±28,70	168,19 ±35,85	166,00 ±48,70	0,849	
LDL	101,45 ±24,65	104,81 ±31,24	99,33 ±33,56	0,877	
HDL	53,00 ±5,08	45,14 ±6,35	35,75 ±4,54	<0,001	1-2, 1-3, 2-3
Trig.	96 (29-210)	89 (54-264)	158,5 (35-309)	0,298	
CRP	3,46 (1,92-17)	4,5 (1,2-35)	5,05 (1-25,1)	0,859	
Ürik asit	4,45 ±0,85	5,32 ±1,37	5,93 ±1,03	0,016	1-3
VKİ Z Skor	2,78 ±0,49	2,81 ±0,47	2,83 ±0,48	0,971	
Bel çevresi	89,27 ±8,03	98,10 ±8,75	109,00 ±8,73	<0,001	1-2, 1-3, 2-3

Çalışma grubunda tüm parametrelerin VKİ ve bel çevresi ile ilişkisini incelemek için yapılan korelasyon analizleri tablo 14’te verilmiştir. Çalışma grubunda VKİ ile insülin düzeyi, HOMA indeksleri arasında pozitif, QUICKI ve FGIR indeksleri arasında negatif korelasyon bulundu. Çalışma grubunda VKİ Z skor ile, insülin, sistolik kan basıncı arasında pozitif, QUICKI indeksi arasında negatif yönlü korelasyon bulundu. Çalışma grubunda bel çevresi ile, kreatinin, ALT ve ürik asit düzeyleri arasında pozitif, HDL düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon bulundu.

Tablo 14: Çalışma grubunda VKİ, VKİ Z skor ve bel çevresi ile korelasyonu saptanan parametreler

		VKİ	VKİ Z Skor	Bel çevresi
İnsülin	r	0,441	0,331	
	p	0,003	0,028	
HOMA	r	0,425		
	p	0,004		
QUICKI	r	-0,419	- 0,304	
	p	0,005	0,045	
FGIR	r	-0,385		
	p	0,010		
Sistolik KB	r		0,293	
	p		0,050	
Kreatinin	r			0,536
	p			<0,001
ALT	r			0,310
	p			0,048
HDL	r			-0,408
	p			0,006
Ürik asit	r			0,464
	p			0,001

Çalışma ve kontrol gruplarının A-FABP düzeyleri Tablo 15’te verilmiştir. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre A-FABP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 15: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama A-FABP düzeyleri

	Çalışma Grubu (n:44)	Kontrol Grubu (n:31)	p
	Ortalama	Ortalama	
A-FABP, ng/ml	32,75 ± 11,58	17,65 ± 5,95	<0,001

Tüm olgularda ve çalışma grubunda A-FABP düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir. Gerek gruplar arasında, gerekse grupların kendi içinde, kızlar ve erkeklerin FABP düzeyleri benzerdi.

Tablo 16: Tüm olgularda ve çalışma grubunda A-FABP düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

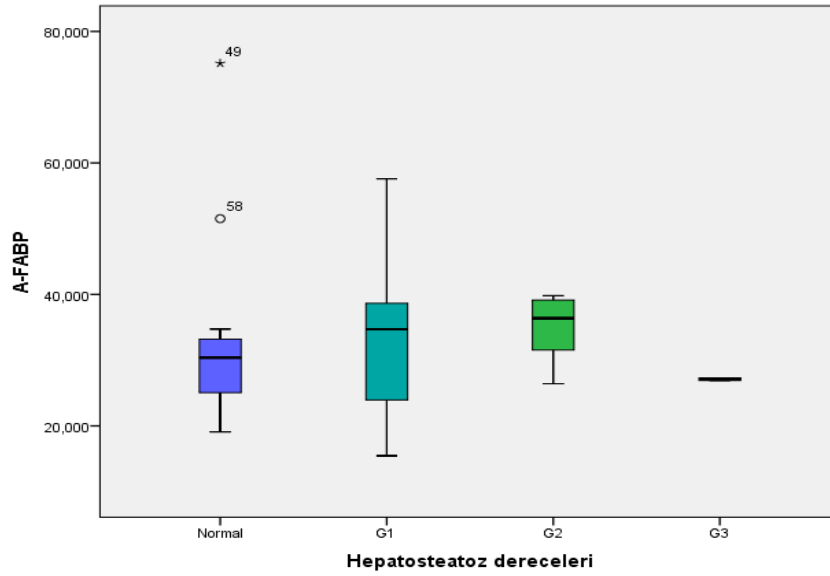
	Erkek Cinsiyet	Kız Cinsiyet	p
	Ortalama	Ortalama	
Tüm olgular, A-FABP, ng/ml	24,71 ± 12,43 (n:38)	28,36 ± 11,79 (n:37)	0,196
Çalışma grubu A-FABP, ng/ml	31,52 ± 12,05 (n:22)	33,98 ± 11,22 (n:22)	0,487

Çalışma ve kontrol grubunda karaciğer yağlanması olanlar, metabolik sendromu olanlar veya bunların her ikisi de olan olguların A-FABP değerleri Tablo 17’de verilmiştir. Çalışma grubunda ortalama A-FABP düzeyi, NAYKH olan veya olmayan olgularda kontrol grubuna göre; metabolik sendrom olan veya olmayan olgularda kontrol grubuna göre ve hem NAYKH hem metabolik sendrom olan veya bu hastalıkların ikisi birden olmayan olgularda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda NAYKH olmayan olgulara göre veya metabolik sendrom olan olgularda, metabolik sendrom olmayan olgulara göre A-FABP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 17: Çalışma ve kontrol grubunda karaciğer yağlanması ve / veya metabolik sendromu olanların A-FABP düzeyleri

		A-FABP		P
		n	$\bar{X} \pm SS$	
NAYKH	NAYKH (-) (çalışma) ¹	15	32,75 $\pm$ 14,09	<0,001 *1-3, 2-3
	NAYKH (+) (çalışma) ²	29	32,80 $\pm$ 10,32	
	Kontrol grubu ³	31	17,65 $\pm$ 5,95	
Metabolik Sendrom	Met. Send. (-) (çalışma) ¹	28	32,24 $\pm$ 13,29	<0,001 *1-3, 2-3
	Met. Send.(+) (çalışma) ²	16	33,64 $\pm$ 8,04	
	Kontrol grubu ³	31	17,65 $\pm$ 5,95	
NAYKH ve Metabolik Sendrom	Olmayanlar (çalışma) ¹	11	31,35 $\pm$ 15,41	<0,001 *1-4, 2-4, 3-4
	Biri olanlar (çalışma) ²	21	33,53 $\pm$ 11,73	
	İkisi de olanlar (çalışma) ³	12	32,65 $\pm$ 7,39	
	Kontrol grubu ⁴	31	17,65 $\pm$ 5,95	

Çalışma grubunda hepatosteatoz derecelerine göre A-FABP düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 3’de verilmiştir. Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda, steatozun derecelerine göre A-FABP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. A-FABP düzeyi, hepatosteatoz olmayan olgularda ortalama 32,75 $\pm$ 14,09 ng/ml iken, birinci derece steatozu olan olgularda 32,83 $\pm$ 11,50 ng/ml, ikinci derece steatozu olan olgularda 34,65 $\pm$ 5,64 ng/ml ve üçüncü derece steatozu olan olgularda 27,10 $\pm$ 0,27 ng/ml idi. Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda hepatosteatozun derecesi ile A-FABP düzeyleri arasında korelasyon analizinde de anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 3: Çalışma grubunda hepatosteatoz derecelerine göre A-FABP düzeyleri

Çalışma grubunda HOMA-IR'ye göre veya üç kriterle birden insülin direnci varlığı durumuna ve hipertansiyon veya dislipidemi varlığına göre A-FABP düzeyleri Tablo 18'de verilmiştir. Obez hastalarda üç kriterle birden veya HOMA-IR'ye göre insülin direnci olma durumuna ve hipertansiyon veya dislipidemi varlığına ve yokluğuna göre A-FABP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

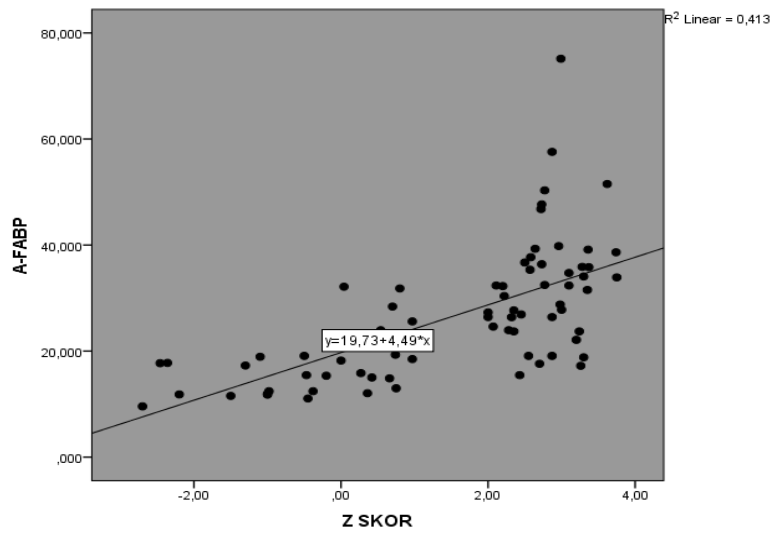
Tablo 18: Çalışma grubunda insülin direnci, hipertansiyon veya dislipidemi varlığına göre A-FABP düzeyleri

		FABP4		p
		$\bar{X}$	$\pm$ SS	
Üç kriterle insülin direnci	(-)	34,57	$\pm$ 12,65	0,235
	(+)	30,35	$\pm$ 9,80	
HOMA-IR ile insülin direnci	(-)	32,88	$\pm$ 9,62	0,935
	(+)	32,59	$\pm$ 13,83	
Hipertansiyon	(-)	34,21	$\pm$ 14,62	0,552
	(+)	31,99	$\pm$ 9,86	
Dislipidemi	(-)	33,65	$\pm$ 15,12	0,658
	(+)	32,06	$\pm$ 8,22	

VKİ ile A-FABP düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan korelasyon analizi Tablo 19’da verilmiştir. Çalışma grubunda VKİ Z skoru ile A-FABP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaz iken tüm olgular değerlendirildiğinde hastaların VKİ Z skoru ile A-FABP değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Bu ilişkiye ait eğri Şekil 4’te verilmiştir (r:0,711 p:<0,001).

Tablo 19: Çalışma grubunda ve tüm olgularda VKİ Z skoru ile A-FABP arasındaki ilişki

GRUP		A-FABP	
Çalışma Grubu	Z SKOR	r	0,270
		p	0,077
		n	44
Tüm olgular	Z SKOR	r	0,711
		p	<0,001
		n	75



Şekil 4: Tüm olgularda AFABP düzeyi ile VKİ Z skor ilişkisi

Tüm olgularda, çalışma grubunda veya kontrol grubunda A-FABP ile ilişkili herhangi bir değişken varlığının sorgulanması için yaş, kan basınçları, laboratuvar sonuçları ve insülin direnç indeksleri ile A-FABP arasındaki ilişkiyi inceleyen korelasyon analizleri yapıldı.

A-FABP düzeyi ile ilişkisi saptanan parametreler Tablo 20’de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde A-FABP düzeyi ile incelenen parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde ise A-FABP düzeyi ile bel çevresi, sistolik kan basıncı, ALT, insülin, CRP, ürik asit düzeyleri ve HOMA-IR arasında pozitif yönlü, HDL arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Tablo 20: Tüm olgularda, çalışma grubunda ve kontrol grubunda A-FABP ile korelasyonu saptanan parametreler

		A-FABP		
		Tüm Olgular	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
Sistolik kan basıncı	r	0,319	0,076	0,013
	p	0,005	0,624	0,944
İnsülin	r	0,424	-0,078	0,224
	p	<0,001	0,613	0,225
HOMA-IR	r	0,336	0,157	0,150
	p	0,003	0,308	0,420
ALT	r	0,432	0,188	-0,002
	p	<0,001	0,223	0,990
HDL	r	-0,338	-0,148	0,031
	p	0,003	0,336	0,866
CRP	r	0,423	0,008	0,265
	P	<0,001	0,958	0,150
Ürik asit	r	0,322	0,122	0,130
	P	0,005	0,432	0,487
Bel çevresi	r	0,667	0,156	0,379
	p	<0,001	0,310	0,306

Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde A-FABP düzeyi ile korelasyonu bulunan parametreler için geriye dönük yöntemle yapılan stepwise regresyon analizi Tablo 21’de verilmiştir. Bu analizde, A-FABP düzeyinin sadece VKİ Z skor artışından etkilendiği saptandı.

Tablo 21: A-FABP düzeyi ile korelasyonu bulunan parametreler için geriye dönük yöntemle yapılan stepwise regresyon analizi

Model		Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p	%95
		Katsayı		Katsayı			%95 Güven Aralığı B
		B	Std. Hata	Beta			
1. adım	Sabit	2,274	16,207		0,140	0,889	(-30,093 - 34,641)
	VKİ Z Skor	4,063	1,189	0,581	3,418	0,001	(1,689 - 6,436)
	Sistolik KB	0,124	0,121	0,119	1,027	0,308	(-0,117 - 0,366)
	İnsülin	-0,163	0,788	-0,116	-0,207	0,837	(-1,737 - 1,412)
	ALT	0,046	0,082	0,062	0,561	0,577	(-0,118 - 0,210)
	HDL	0,006	0,142	0,005	0,044	0,965	(-0,277 - 0,289)
	CRP	-0,088	0,223	-0,041	-0,396	0,694	(-0,533 - 0,356)
	Ürik asit	0,376	1,209	0,038	0,311	0,757	(-2,040 - 2,791)
	Bel çevresi	0,023	0,136	0,033	0,167	0,868	(-0,248 - 0,293)
	HOMA-IR	0,362	3,514	0,056	0,103	0,918	(-6,655 - 7,380)
9. adım	Sabit	19,730	1,439		13,711	<0,001	(16,862 - 22,598)
	VKİ Z Skor	4,495	0,627	0,643	7,166	<0,001	(3,245 - 5,745)
Bağımlı Değişken: AFABP düzeyi. Method: Stepwise Backward yöntem.							
9. Adım F:51,357 Anova p:<0,001. Durbin Watson:1,727							

6. TARTIŞMA

Obezite, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan bir halk sağlığı problemidir ve sağlığa olan zararları itibariyle erişkin yaş dönemi için olduğu kadar çocukluk çağı için de önemli bir hastalıktır.

Önceden erişkin yaş grubunun hastalığı sayılan T2DM, dislipidemi, ateroskleroz, steatohepatit ve diğer obezite komplikasyonları artık çocukluk çağı hastalığı olarak da kabul edilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında “metabolik sendrom” ve “non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı” önemli yer tutmaktadır. Komplikasyonların temel mekanizmasından vücutta oluşan kronik subklinik inflamasyon süreçlerinin sorumlu olduğu literatürdeki çalışmalar ışığında söylenebilir (29, 48-51, 105).

Çalışmamızda metabolik sendrom kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmazken, obez gruptaki olguların %36,4’ünde mevcuttu. Obez çocuklarda metabolik sendrom görülme sıklığı yaş, pubertal durum, tanı kriteri ve etnik kökenden etkilenebilmektedir.

Çalışmamızdaki metabolik sendrom sıklığı, Friend ve arkadaşlarının 85 çalışmayı incelediği derlemesindeki, obez çocuklardaki ortalama oran olan %29,2’den yüksekti (9). Bu derlemeye tüm yaş gruplarındaki çalışmalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda ise 10-18 yaş aralığındaki olgular ele alındı; prepubertal olgu yoktu. İnsülin direncinin puberte ile arttığı bilinmektedir (142). İnsülin direncinin metabolik sendromun en önemli yapıtaşı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Friend ve arkadaşlarının derlemesindeki bu oranın prepubertal olgular sebebiyle çalışmamızdan düşük olduğu söylenebilir (143).

Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığının IDF uzlaşısı raporunda farklı tanı kriterlerine göre %19,5 ile %38,9 arasında, Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında ise %6 ile %39 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (12, 144). Çalışmamızda metabolik sendrom tanısı için IDF kriterleri kullanıldı. Sangun ve arkadaşları, 7-18 yaş aralığındaki obez çocuklarda IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığını %33 olarak bildirmiştir (145). Çalışmamızdaki oran Sangun ve arkadaşlarının bildirdiği orana çok yakındı.

Etnik köken obezitede metabolik sendrom sıklığını etkileyebilmektedir. Friend ve arkadaşları yaptıkları derlemede, tüm yaş gruplarında bu oranı IDF tanı kriterlerine göre Avrupalı çocuklarda %21, Ortadoğulu çocuklar için %34-37, Uzakdoğulu çocuklarda ise %3-24 saptamıştır (9). Ülkemizde Sangun ve arkadaşlarının çalışmasında da bu sıklık %33 olarak bildirilmiştir (145). Çalışmamızdaki oran, Friend ve arkadaşlarının derlemesindeki Ortadoğu toplumlarının oranına ve Sangun ve arkadaşlarının ülkemizde bildirdiği orana benzerdi.

Çalışmamızda NAYKH kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmazken, obez grubundaki olguların %66'sında saptandı. Literatürde obez çocuklarda NAYKH görülme sıklığının %2 ile %80 arasında değiştiği bildirilmektedir (87, 146-150). Bu oran pubertal durum, VKİ veya tanı yöntemlerine göre değişiklik gösterebilmektedir.

Obez çocuklarda NAYKH sıklığı pubertede artmaktadır. Bu durum pubertede artan insülin direnci sebebiyle salgılanan fazla insülinin, lipogenezi hızlandırarak vücuttaki ve iç organlardaki yağlanmayı arttırması ile açıklanabilir

(61, 142). Eminoglu ve arkadaşları 6-17 yaş arasındaki obez çocuklarda %53 oranda NAYKH bildirmiştir (151). Bu oran çalışmamızdan düşüktür. Bunun sebebi prepubertal olguların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir. Kim ve arkadaşları ise, 10 yaş altı obez çocuklarda %36, 10 yaş üstünde ise %70 oranda NAYKH sıklığı bildirmiştir (84). Akçam ve arkadaşları da bu sıklığı prepubertal obez olgular için %41, pubertal obez olgular için %62 olarak bildirmiştir (152). Çalışmamızdaki sıklık, bu iki çalışmadaki pubertal olgularda saptanan oranlara yakındı.

Vücut kitle indeksi, vücuttaki yağlanma ile ilgili bilgi veren bir parametredir. Vücuttaki toplam yağ oranı arttıkça, iç organların da yağlanma riski, dolayısıyla NAYKH riski artar. Çalışmamızda 10-18 yaş aralığında VKİ Z skor ortalaması 2.8 olan obez grupta %66 oranda NAYKH saptandı. Yu ve arkadaşları, 10-17 yaş aralığında VKİ Z skor ortalaması 2.1 olan obezlerde %26 (149), Pirgon ve arkadaşları 10-15 yaş aralığında VKİ Z skor ortalaması 2.4 olan obezlerde %50 oranda NAYKH saptamıştır (153). Bu çalışmalardaki VKİ Z skoru ve NAYKH sıklığı çalışmamızda saptanan orandan düşüktür. Jimenez-Rivera ve arkadaşları ise, 8-17 yaş aralığında VKİ Z skor ortalaması 3.8 olan bir obez grupta %70 oranda NAYKH saptamıştır (147). Bu çalışmadaki VKİ Z skor ortalaması ve NAYKH sıklığı çalışmamızda saptanan orandan yüksektir. Benzer yaş gruplarında yapılan bu çalışmalar ve çalışmamız bir arada değerlendirildiğinde, VKİ Z skoru yükseldikçe NAYKH sıklığının arttığı görülmektedir.

Çalışmamızda NAYKH tanısı USG ile konuldu. Xanthakos ve arkadaşları, ortalama VKİ'si 51.6 kg/m² olan şiddetli obez bir adölesan grubunda biyopsi ile

%59 oranda NAYKH saptamıştır (154). Bu çalışmada, VKİ çok yüksek olan bir grupta beklendiği kadar yüksek oranda NAYKH saptanmamıştır. Bu doğrultuda, NAYKH sıklığının tanı yönteminden de etkilenebildiği çıkarımı yapılabilir. USG, her ne kadar uygulayıcı hekimin bilgi ve deneyimine bağlı bir tanı yöntemi olsa da, geniş bir karaciğer hacminde görüntülemeye dayalı değerlendirme yaptığı için NAYKH varlığını saptamadaki duyarlılığı %94'e varabilmektedir (155). Biyopsi yönteminde ise, yağlı değişikliğin karaciğer içindeki heterojen dağılımına bağlı olarak, alınan parça kesitinde histopatoloji saptanmayabilir. Ayrıca biyopsi, USG gibi geniş bir karaciğer hacmini değerlendirmez; dolayısıyla karaciğerin tamamındaki değişiklikleri yansıtamayabileceği söylenebilir (156, 157).

Çalışmamızda obez olguların %50'sinde birinci, %16'sında ise ikinci ve üçüncü derece hepatosteatoz saptanır iken, kalan %34 olguda hepatosteatoz saptanmadı. Yapılan çalışmalarda NAYKH derecelerinin dağılım oranlarının, yaş, obezite süresi ve ALT düzeyine bağlı değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir.

Jimenez-Rivera ve arkadaşları, 8-17 yaş aralığındaki çocuklarda bu dağılımı %38 oranda birinci, %20 oranda ikinci ve %12 oranda üçüncü derece steatoz şeklinde belirtmiş; yaşı daha büyük olgulardaki tutulumun daha şiddetli olduğunu bildirmiştir (147). Çalışmamızda ileri derece hepatosteatozlu alt grubun yaşı, diğerlerine göre büyük değildi. Sonuçlarımız bu çalışmadan farklıdır.

Franzese ve arkadaşları 4-16 yaş aralığındaki obez çocuklarda bu dağılımı %18 oranda birinci, %22 oranda ikinci ve %12 oranda üçüncü derece steatoz şeklinde belirtmiş; obezite süresi kısa olan olguların karaciğer tutulumunun daha şiddetli olduğunu bildirmiştir (146). Bu durum, vücutta gelişen ani yağlanma

değişikliğine, organların aynı hızda adapte olamamasının sonucu olabilir. Çalışmamızda obez grubundaki olguların tümünde hastalık süresine ait veriye ulaşamadığı için bu konuda bir değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır.

Chan ve arkadaşları ile Xanthakos ve arkadaşları, çalışmalarında, NAYKH şiddetini yüksek ALT seviyesi ile ilişkilendirmiştir (154, 158). Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde, ALT düzeyi arttıkça NAYKH şiddetinin arttığı gözlemlendi.

İnsülin direnci obezite hastalığında hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, hepatosteatoz, diyabet gibi süreçte oluşan çoğu komplikasyonun tetikleyicisi olarak değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalarda fazla kilolu ve obez olguların kardiyovasküler risk faktörleri sayılan insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemiden herhangi birine %60-70, en az iki veya daha fazlasına %40-50 oranda sahip olduğu belirtilmiştir (63, 78, 159, 160).

Çalışmamızda obez grubunda %90.9, kontrol grubunda ise %35.5 oranda HOMA-IR, QUICKI veya FGIR parametrelerinden herhangi birini karşılayan insülin direnci mevcuttu. Bununla birlikte, sırası ile obez ve kontrol gruplarında %45.4 ve %9.6 oranda HOMA-IR indeksine göre; %43.2 ve %9.7 oranda kriterlerin hepsini birden karşılayan insülin direnci mevcuttu. İnsülin direnci saptanan olguların farklı hesaplama yöntemlerine göre gösterdiği bu değişken oran, Keskin ve arkadaşlarının da çalışmasında bahsettiği üzere, HOMA-IR, QUICKI ve FGIR yöntemleri arasındaki güvenilirlik veya doğruluk farkına bağlı oluyor olabilir (59). Çalışmamızda kriterlerin hepsini birden karşılayan insülin direnci oranının, HOMA-IR'ye göre saptanan insülin direnci oranı ile çok yakın

çıkması, HOMA-IR indeksinin insülin direncini saptama hususundaki güvenilirliğinin daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda obez olgularda HOMA-IR ile saptanan insülin direnci oranı %45.4 idi. Romualdo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-14 yaş arası obez çocuklarda %33 oranında insülin direnci saptandığı bildirilmiştir (161). Bu çalışmada prepubertal olguların varlığı sebebiyle bu oranın düşük saptandığı söylenebilir; çünkü pubertenin etkisiyle insülin direnci geçici olarak artar (61). Benzer şekilde, Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da pubertal olgularda saptanan insülin direnci oranı, prepubertal olgulara göre yüksek bildirilmiştir (58). Lee ve arkadaşlarının geniş bir obez adölesan grubunda yaptığı taramada %52 oranda insülin direnci saptanmıştır (162). Çalışmamızdaki oran bu orana yakındır.

Obez çocuklarda insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinemi, böbreklerdeki sodyum emilimini ve sempatik aktiviteyi arttırarak hipertansiyona sebep olmaktadır. Buna ek olarak böbrekteki yağlanma değişiklikleri ve nefron işlev kaybının da renin-anjiyotensin sistemi üzerinden hipertansiyon oluşumunda etkisi mevcuttur (62-64).

Çalışmamızda obez grupta %65,9, kontrol grubunda ise %12,9 oranda hipertansiyon saptandı. Bramlage ve arkadaşlarının adölesan ve erişkinlerde yaptığı taramada fazla kilolularda %60'a, obezlerde ise %75'e varan oranlarda hipertansiyona rastlanabildiği belirtilmiş; normal kilolu olgularda %34,3 oranda hipertansiyon saptanmıştır (163). Bu çalışmadaki obez veya normal kilolu olguların hipertansiyon sıklığı çalışmamızdan yüksektir; bunun sebebi erişkinlerde obezite dışında hipertansiyonu tetikleyebilecek komorbiditelerin

çocuklara göre daha sık görülmesi olabilir. Freedman ve arkadaşları obez çocuklarda sistolik ve diyastolik hipertansiyonun zayıf çocuklara göre sırası ile 4.5 ve 2.4 kat daha sık görüldüğünü belirtmiştir (159). Çalışmamızda obez çocuklarda bu çalışmaya benzer şekilde saptanan sistolik hipertansiyon sıklığı 5 kat fazla iken, diyastolik hipertansiyon bu çalışmadan daha sık görüldü.

Obez çocuklarda dislipidemi aterotrombotik olaylardan, geniş anlamıyla kardiyovasküler komorbiditelerden sorumludur. Yapılan çalışmalarda obez çocuklarda dislipidemi sıklığının yaş, VKİ, ırk, diyet ve fiziksel aktiviteye göre değişebildiği belirtilmektedir.

Çalışmamızda obez grubunda %56,8 oranda dislipidemi saptandı. L'allemand ve arkadaşları, 1-19 yaş aralığındaki 26008 çocukta, fazla kilolu ve obezlerde %32 (160), Elmaoğulları ve arkadaşları ise 2-18 yaşındaki obezlerde %43 oranında dislipidemi saptamışlardır (164). Dislipidemi 5 yaşın altında nadir olduğu için bu iki çalışmadaki oranlar çalışmamızdan düşük saptanmış olabilir (33).

Çalışmamızda obez grubunda AST, ALT, GGT düzeyleri kontrol gruba göre yüksek saptandı. Bu enzim yükseklikleri karaciğerde oluşan sitoplazmik veya mitokondriyel hasarı temsil eder. Marchesini ve arkadaşları obezitede VKİ ve bel çevresi artışına ikincil karaciğerde gelişen yağlı değişikliklerin yarattığı doku hasarına bağlı AST, ALT ve GGT düzeyinin yükseldiğini belirtmiştir (165). Çalışmamızda obez grubunda VKİ ile karaciğer enzimleri arasında korelasyon saptanmadı. Bununla beraber, obez grubunda bel çevresi ile ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Obez grubundaki bel çevresi

yüksekliğinin, vücut yağ dağılımını temsil ettiği düşünüldüğünde; obez olgularda saptanan ALT yüksekliğinin olguların yağ dağılımı ile ilişkisi olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızdaki obez ve kontrol grubu arasındaki ALT yüksekliği farkı, AST ve GGT yüksekliklerine göre daha belirgindi. Strauss ve arkadaşları obez adolesanlarda yaptığı çalışmasında anormal ALT düzeylerinin hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve oksidatif hasar ile ilişkili olduğunu belirtmiş; ALT düzeyi daha yüksek olgularda AST ve GGT'nin de artabildiğini bildirmiştir (166). Hartman ve arkadaşları da obez çocuklarda ALT düzeyinin AST ve GGT'ye göre daha sık etkilendiğini bildirmiştir (167).

Çalışmamızda obez ve kontrol grubunun AKŞ düzeyleri benzerdi. Obez hastalarda insülin direnci arttıkça, normoglisemik durumdan, sırası ile bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabete doğru geçiş gerçekleşir (53). Çalışmamızda obez olgularda insülin direnci sık görülmesine rağmen bozulmuş açlık glukozu olan olgu sayısı azdı; bir başka deyişle, henüz diyabetik evreye geçiş gerçekleşmemiştir.

Çalışmamızda obez grubunda trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre yüksek, HDL düzeyi ise düşük bulundu. Total kolesterol ve LDL düzeyleri ise benzerdi. Freedman ve arkadaşları 5-17 yaş arası 9167 çocuğu taradığı *Bogalusa* çalışmasında fazla kilolu ve obez çocuklarda total kolesterol ve LDL yüksekliği yerine; trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğünün daha sık görüldüğünü bildirmiştir (159). Korsten-Reck ve arkadaşları fazla kilolu çocuklarda saptanan trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü kombinasyonunun metabolik sendrom

gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (79).

Cercato ve arkadaşlarının erişkinde, Korsten-Reck ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmalarda yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeylerinin VKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79, 168). Çalışmamızda obez grubunda VKİ ile lipid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Hanh ve arkadaşlarının obez adölesanlarda yaptığı çalışmada, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğünün VKİ'ye ek olarak bel çevresi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (169). Çalışmamızda obez grubundaki olguların bel çevresi kontrol grubundan yüksekti ve obez grubunda bel çevresi ile HDL düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Obez grubundaki bel çevresi yüksekliği sebebiyle, HDL düzeyleri bu doğrultuda etkilenmiş olabilir.

Çalışmamızda obez grubunda kontrol grubuna göre CRP düzeyi daha yüksek saptandı. Gregor ve arkadaşları ile Shoelson ve arkadaşlarının yaptıkları derlemelerde, obezitede artmış bazal inflamasyonun moleküler düzeyde insülin direncini tetiklediği; buna bağlı diğer kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir (49, 50). CRP, vücuttaki inflamasyon düzeyi ile ilgili bir belirteç olduğu için, çalışmamızda da artmış bazal inflamasyonu olan obez grubunda daha yüksek CRP düzeyleri saptanmış olabilir.

Çalışmamızda obez grubunda kontrol grubuna göre ürik asit düzeyi yüksekti. Tsushima ve arkadaşlarına göre obezitede adipositlerdeki ürik asit sekresyonu bozulmakta, serum ürik asit düzeyi artmaktadır (170).

Çalışmamızda obez grubunda TSH düzeyi kontrol grubundan yüksek saptandı. Gruplar arası T4 seviyesi ise benzerdi. Obez olgularda saptanabilen TSH

yüksekliğinin mekanizması tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (74).

Baştemir ve arkadaşları obez erişkinlerde yaptıkları çalışmada, obez grubunda saptanan TSH yüksekliğinin, VKİ artışı ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (75). Benzer şekilde, Lundback ve arkadaşları obez çocuklarda yaptıkları çalışmada TSH yüksekliğinin VKİ yüksekliği ile, Ruminska ve arkadaşları ise VKİ ve bel çevresi yüksekliğiyle pozitif yönlü ilişkide olduğunu bildirmiştir (171, 172). Çalışmamızda obez grubunda VKİ veya bel çevresi ile TSH düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda obez grubunda kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptandı. Literatürde yapılan çalışmalarda obez olgulardaki kreatinin düzeyi değişkendir. Obezlerde glomerüler hasara, böbreklerdeki lipotoksisiteye ve oksidatif hasara bağlı kronik süreçte renal fonksiyon kaybı gelişebilmektedir (62, 173). Asrin ve arkadaşları obez erişkin kadınların kreatinin düzeyini normal kilolulara göre yüksek bulmuş; bu durumu artan VKİ'nin tetiklediği hipertansiyon ile ilişkilendirmiştir (174). Hjelmesaeth ve arkadaşları, obez erişkin T2DM'li kadınlarda yaptığı çalışmada azalmış kas dokusunun düşük kreatinin düzeyini açıklayabileceğini belirtmiştir (175). Çalışmamızda NAYKH saptanan obez olguların ise NAYKH saptanmayan obezlere göre kreatinin düzeyi yüksekti. Bu alt gruplar arasında VKİ açısından fark olmadığı; fakat bel çevresi açısından belirgin fark olduğu da göz önünde bulundurulursa, obezlerde kontrol grubuna göre kas kitlesinin azlığı sebebiyle kreatinin üretiminin azaldığı; bununla birlikte, iç organ yağlanması daha şiddetli olan obez olgularda, böbrekte oluşan lipotoksisiteye bağlı kreatinin değerlerinin daha yüksek saptandığı söylenebilir.

Çalışmamızda obez grubunda metabolik sendromu olan olguların, olmayanlara göre HDL düzeyleri düşük saptandı; diğer lipid parametreleri ise benzerdi. Şen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metabolik sendromlu obez çocukların trigliserid düzeyleri metabolik sendromu olmayan obez çocuklara göre yüksek, HDL düzeyleri ise düşük saptanmıştır (176).

Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan obez alt gruplarında insülin direnci ve kan basınçları açısından fark saptanmadı. Şen ve arkadaşlarının çalışmasında bu parametreler, metabolik sendromu olan alt grupta daha yüksektir (176). Bu çalışmada, metabolik sendromu olan ve olmayan alt grupların VKİ Z skorlarında anlamlı farklılık (sırası ile 2.9 ile 2.6) mevcutken, çalışmamızdaki alt gruplarda VKİ Z skorlarının çok yakın olduğu gözlemlendi. İki çalışmadaki metabolik parametreler arasında saptanan bu farkın, çalışmamızdaki metabolik sendromlu obez olguların VKİ bakımından gösterdiği farklı dağılım sebebiyle oluşabileceği düşünüldü. Nitekim çalışmamızda obez grubunda VKİ ile insülin düzeyi, insülin direnci ve kan basıncı arasında pozitif yönlü korelasyon mevcuttu. Çalışmamızda VKİ ile saptanan bu ilişkiler göz önünde bulundurulduğunda; parametrelerin VKİ dağılımından etkilenmiş olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan obez alt gruplarında AST, ALT, GGT düzeyleri benzerdi. Gonzales-Gil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde metabolik sendrom eşlik eden obez çocukların AST, ALT, GGT düzeyleri metabolik sendrom eşlik etmeyenlere benzer bulunmuştur (177). Dolayısıyla metabolik sendromun, obeziteden ayrı bir mekanizmayla karaciğere en azından enzimatik düzeyde etkide bulunmadığı

çıkarımı yapılabilir.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan obez alt gruplarında CRP düzeyleri benzerdi. Aronson ve arkadaşları obez erişkinlerde yaptığı çalışmada, metabolik sendrom olan ve olmayan obez alt grupların CRP düzeyini benzer bulmuştur; CRP düzeyinin her iki alt grupta da aslen obezitenin vücutta tetiklediği düşük düzey inflamasyona sekonder arttığını belirtmiştir (178). Ford ve arkadaşları ise CRP düzeyini metabolik sendromu olan çocuk olgularda olmayanlara göre yüksek bulurken; bu düzey yüksekliğinin regresyon analizinde yalnızca abdominal yağlanma yani bel çevresi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (69). Çalışmamızda metabolik sendromu olan obez çocukların olmayanlara göre bel çevresi yüksek iken, bu iki grupta birbirine benzer fakat kontrol grubundan yüksek CRP düzeyi saptandı. Bu doğrultuda CRP düzeyini arttıran asıl sebebin obeziteye ikincil gelişen sistemik inflamasyon olduğu; bu düzeyin bel çevresinden etkilenmediği çıkarımı yapılabilir.

Çalışmamızda obez grubunda metabolik sendromu olan olguların olmayanlara göre ürik asit düzeyleri yüksekti. Ayrıca obez grubunda bel çevresi ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon da mevcuttu. Bel çevresi farklı fakat vücut kitle indeksi benzer iki ayrı alt grupta ürik asit düzeyinin farklı saptanması, bu düzeyin vücut yağ dağılımından etkilendiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Ford ve arkadaşlarının adolesanlarda, Yoo ve arkadaşlarının ise erişkinlerde yaptığı çalışmalarda, metabolik sendromlu olgulardaki serum ürik asit düzeyinin bel çevresi ile pozitif yönlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir (179, 180).

Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda olmayanlara göre bel çevresi

yüksek bulunurken, HDL düzeyi düşük bulundu. Obezite ile birlikte metabolik sendrom ve/veya NAYKH komplikasyonu olan olgularda, total kolesterol veya LDL düzeyleri yerine bel çevresi ve HDL seviyesindeki değişikliğin belirgin olması; bel çevresi ölçümü yani yağ dağılımının ve HDL düzeyinin, insülin direncine ikincil gelişen patolojilerin varlığını diğer kolesterol düzeylerinden veya kan parametrelerinden daha iyi yansıtabildiği şeklinde yorumlanabilir. Literatürde her ne kadar HDL ve trigliserid düzeylerinin birbirine oranının sağlıklı popülasyonlarda NAYKH varlığını saptamada rolü olabileceğine dair çalışmalar mevcut ise de; çalışmamızda NAYKH olan olguların trigliserid düzeylerinde yükseklik saptanmadı. (147, 181, 182).

Çalışmamızda NAYKH olan obez olgularda olmayanlara göre ALT yüksek bulundu. NAYKH eşlik eden obez olgulardaki ALT yüksekliğinin karaciğer hasarını yansıttığı, NAYKH olgularında bu karaciğer enziminin diğer enzimlere göre ön planda yüksek saptandığı ve bu açıdan uyarıcı bir nitelikte olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (15, 154, 166, 183, 184). Bu bilgi ışığında ALT'nin, NAYKH için özgüllüğü düşük fakat duyarlılığı yüksek bir belirteç olduğu da söylenebilir (184). Farklı olarak, Noguchi ve arkadaşlarının yaptığı eski bir çalışmada NAYKH olgularında karaciğer enzim düzeyleri ile steatoz arasında bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir; bu durum çalışma örnekleminin 11 hasta olmasından kaynaklanmış olabilir (185).

Çalışmamızda NAYKH olan obez olgularda olmayanlara göre ürik asit düzeyi yüksek bulundu. Ürik asit düzeyinin vücut yağ oranı ve dağılımı ile değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir (170, 186). Sirota ve arkadaşları

tarafından yapılan başka bir çalışmada NAYKH olgularında ürik asit seviyesi yüksek saptanmış; ürik asidin metabolik sendrom ilişkili bozukluklardan bağımsız olarak direkt NAYKH ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (187). Çalışmamızda ise ürik asit düzeyi metabolik sendromu olan obez alt grubunda olmayanlara göre yüksek saptandı. Çalışmamızda obez grubunda ürik asidin bel çevresi ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği de göz önüne alınırsa, bu düzeyin komplikasyon varlığı veya yokluğundan ziyade, bel çevresi ile ilişkili olarak değişim gösterdiği düşünülebilir.

Çalışmamızda NAYKH olan obez olgularda, olmayanlara göre kreatinin düzeyi yüksek saptandı. Özhan ve arkadaşları da NAYKH olgularındaki ortalama trombosit hacmini araştırma amaçlı yaptıkları çalışmada, bazal kreatinin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (188). Benzer şekilde Liu ve arkadaşları da, NAYKH olgularında kan üre azotu seviyesini yüksek bulmuştur (189). Bu bilgiler ışığında, NAYKH olgularında, böbrekte artmış sistemik inflamasyona ve yağlanma değişikliklerine bağlı işlev kaybı olabileceği yorumu yapılabilir.

Obeziteye ikincil çeşitli komplikasyonlar gelişen çocuklarda serum A-FABP düzeyindeki değişimi sorgulamak için yaptığımız kesitsel nitelikteki çalışmamızda, obez olgularda A-FABP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek (sırası ile $32,75 \pm 11,58$ ng/ml ve $17,65 \pm 5,95$ ng/ml) saptandı. Erişkin ve çocuklarda yapılmış birçok çalışmada obezlerin serum A-FABP düzeyi fazla kilolu veya zayıflara göre yüksek saptanmıştır (17, 128, 129, 190-192). Çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde A-FABP düzeyinin, tüm

olgular bir arada değerlendirildiğinde VKİ ile korelasyonu saptandı; regresyon analizinde de, A-FABP düzeyinin yalnızca VKİ artışından etkilendiği bulundu. Benzer şekilde Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada da obez çocuklardaki A-FABP düzeyinin regresyon analizinde sadece VKİ ve vücut yağ yüzdesi değişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (129).

Çalışmamızda cinsiyetler arasında A-FABP düzeyi açısından belirgin fark yoktu. Literatürde çocuklarda yapılmış çalışmalarda A-FABP düzeyleri her iki cinsiyette benzer bulunmuştur (128, 129, 192, 193).

Çalışmamızda obez grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan olguların A-FABP düzeyleri benzerdi. Ayrıca metabolik sendromun yapıtaşları olan insülin direnci, dislipidemi veya hipertansiyondan herhangi biri eşlik eden obezlerin de, eşlik etmeyenlere göre A-FABP düzeyleri benzerdi. Stejskal ve arkadaşlarının normal kilolu, Terra ve arkadaşlarının obez erişkinlerde yaptığı kesitsel çalışmalarda metabolik sendromlu olgularda A-FABP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (194, 195). Çalışmamızda saptanan bu farklılığı açıklayabilmek için metabolik parametreler ile A-FABP arasındaki ilişkiyi irdelemek gerekmektedir.

Çalışmamızda tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde, A-FABP düzeyleri ile bel çevresi, sistolik kan basıncı, insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif, HDL arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. A-FABP ile diyastolik kan basıncı, AKŞ, trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında ise herhangi korelasyon saptanmadı. Furuhashi ve arkadaşları tarafından, A-FABP'nin metabolik parametreler ile ilişkili bir molekül olduğu daha

önceden tanımlanmıştır (19, 21). Dolayısıyla çalışmamızda A-FABP ile bazı metabolik parametrelerin korelasyon göstermesi beklenen bir durumdur. Literatürde erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda, A-FABP ile metabolik parametreler arasında farklı ilişkiler saptanmıştır.

Erişkinlerde Xu ve arkadaşları kesitsel ve prospektif çalışmalarında, A-FABP düzeyi ile bel çevresi, kan basıncı, AKŞ, HOMA-IR indeksi ve insülin, trigliserid, LDL düzeyleri ile pozitif; HDL düzeyi arasında negatif korelasyon bildirmiştir (17). Benzer şekilde Terra ve arkadaşları da A-FABP düzeyi ile bel çevresi, kan basıncı, AKŞ, insülin, trigliserid ile pozitif; HDL ile negatif yönlü korelasyon saptamış; regresyon analizinde A-FABP düzeyinin metabolik sendrom varlığı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir (195). Stejskal ve arkadaşları ise, A-FABP düzeyi ile bel çevresi, AKŞ, insülin ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif, HDL ve QUICKI indeksi arasında negatif korelasyon saptamış; tansiyon ile A-FABP arasında herhangi bir ilişki bulmamıştır (194). Bu çalışmalarda A-FABP ile metabolik parametreler arasında saptanan korelasyonlar, VKİ'den bağımsızdır.

Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda erişkin çalışmalarına göre A-FABP ile metabolik parametreler arasında daha az ilişki bulunmuştur. Örneğin Yun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A-FABP düzeyi ile sadece HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır (128). Bu sonuç korelasyon analizinde bulunmuş; verilere regresyon analizi uygulanmamıştır. Aeberli ve arkadaşlarının çalışmasında ise, regresyon analizinde A-FABP düzeyi ile metabolik parametrelerden sadece LDL arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (190). Farklı

şekilde, Khalyfa ve arkadaşlarının çalışmasındaki regresyon analizinde A-FABP düzeyi ile metabolik parametrelerden sadece HOMA-IR arasında ilişki saptanmıştır (191). Çalışmamızda regresyon analizleri doğrultusunda, insülin direnci veya dislipideminin A-FABP ile dolaylı ilişkide olduğu; A-FABP ile ilişkili bağımsız tek değişkenin VKİ olduğu saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde, Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, A-FABP ile metabolik parametreler arasında etkileşim saptanmamış; regresyon analizinde A-FABP düzeyinin sadece VKİ ve vücut yağ yüzdesi değişiminden etkilendiği bildirilmiştir (129).

Erişkin ve çocuk çalışmaları arasında görülen bu fark, Yun ve arkadaşlarının çalışmasında bahsettiği üzere, A-FABP'nin metabolik parametreler üzerindeki etkisinin erişkinlere kıyasla daha zayıf olmasından ileri geliyor olabilir (128). Ayrıca, Aeberli ve arkadaşlarının da çalışmasında bahsettiği üzere bu farklılıklar, örneklem büyüklüklerinden, örneklemdeki olguların yaş, cinsiyet ve puberteye göre dağılımlarından ve diyet ile vücut yağ oranı farklılıklarından kaynaklanıyor da olabilir (190).

A-FABP düzeyinin bazı prospektif çalışmalarda metabolik sendrom gelişim riski ile ilişkisi sorgulanmıştır. Xu ve arkadaşlarının erişkinlerde, Choi ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı prospektif çalışmalarda bazal A-FABP düzeyi yüksek olgularda takip süreci sonunda daha sık metabolik sendrom geliştiği bildirilmiştir (122, 193). Bu doğrultuda çalışmamızda metabolik sendromu olmayan fakat A-FABP düzeyi yüksek olguların, takip sürecinde metabolik sendrom gelişim riski açısından yakın takibi gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızda tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde A-FABP ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. A-FABP, inflamasyon ile ilişkili bir molekül olduğu için CRP düzeyi ile ilişkili olması beklenir. Aeberli ve arkadaşları ile Khalyfa ve arkadaşlarının çalışmalarında, regresyon analizinde A-FABP düzeyinin CRP düzeylerinden etkilendiği saptanmıştır (190, 191). Reinehr ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında ise, regresyon analizinde A-FABP ile CRP veya TNF- α düzeyleri arasında etkileşim saptanmamıştır (129). Çalışmamızda da Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde CRP, A-FABP ile direkt olarak ilişkili bulunmadı. VKİ artışına ikincil artmış metaflamasyondan ötürü hem CRP hem A-FABP düzeylerinin artması sebebiyle, bu iki parametre arasında pozitif korelasyon görülmüş olabilir.

Çalışmamızda ürik asit ve ALT düzeyleri ile A-FABP arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Stejskal ve arkadaşlarının erişkinlerde, Blüher ve arkadaşlarının ise çocuklarda yaptığı çalışmalarda ürik asit düzeyinin A-FABP ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (130, 194) Bu korelasyon, adipositlerdeki ürik asit ve A-FABP'nin her ikisinin de sekresyonunun obezite sebebiyle bozulmasından ötürü görülmüş olabilir. Terra ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada A-FABP düzeyi ile ALT düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken (195); Blüher ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada bu korelasyon görülmemiştir (130). ALT düzeyinin karaciğerdeki yağlanma ve oksidatif hasar ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda; çalışmalardaki bu farklılıkların olguların yaşı veya obezite süresinden kaynaklanabileceği söylenebilir. Çalışmamızda da ürik asit ve ALT düzeylerinin

A-FABP düzeyi ile ilişkilerinin VKİ'den bağımsız olmadığı saptandı.

Çalışmamızda obez grubunda NAYKH olan ve olmayan alt grupların A-FABP düzeyleri benzerdi. Literatürde obez çocuklarda NAYKH varlığında A-FABP düzeyinin nasıl değiştiğine dair tanımlı veri yoktur. Erişkinlerde yapılmış çalışmalarda NAYKH olan olgularda A-FABP düzeylerine dair edinilen sonuçlar farklıdır (131, 132, 196-198).

Sağlıklı popülasyonlarda yapılan birçok erişkin çalışmasında NAYKH olan olguların A-FABP düzeyinin, NAYKH olmayanlara göre yüksek saptandığı bildirilmiştir (132, 133, 197). NAYKH olgularındaki A-FABP yüksekliklerinin bazı çalışmalarda artmış inflamasyon ve insülin direnci ile (196, 197), bazı çalışmalarda lipid profili ile (133) ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızdaki sonuçlar ise bu çalışmalardan farklıdır. Çalışmamızda regresyon analizinde A-FABP ile etkileşimi saptanan bağımsız tek değişkenin VKİ olduğu göz önünde bulundurulduğunda, inflamasyon veya insülin direncine ikincil gelişen hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom veya NAYKH gibi komplikasyonların, en azından çocukluk çağında A-FABP ile dolaylı ilişkide olduğu; yani A-FABP'nin çocuklarda komplikasyon varlığından veya yokluğundan ziyade; birebir obezitenin varlığı ile ilişkili olduğu yorumu yapılabilir. Bunun sebebi, komplikasyon mekanizmalarındaki yapıtaşlarının ve nihayetinde komplikasyonların yaş ve hastalık süresi ile ilişkili olarak çocukluk çağında tam anlamıyla gerçekleşmemiş olması olabilir.

Çalışmamızda NAYKH saptanan obez çocuklarda, steatozun derecelerine göre oluşturulan alt gruplarda, A-FABP düzeylerinde anlamlı farklılık

saptanmadı. Çalışma grubunda NAYKH olan obez çocuklarda hepatosteatozun derecesi ile A-FABP düzeyleri arasında, korelasyon analizinde de ilişki saptanmadı. Koh ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, USG ile tanı konan hafif, orta ve şiddetli hepatosteatoz olgularında bu düzeylerin sırası ile yükseldiği saptanmış; gruplar arasında anlamlı fark bildirilmiştir (131). Milner ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı başka bir çalışmada ise biyopsi ile tanı konan NAYKH grubunda steatozun derecesi ile A-FABP düzeyleri arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (196). Bu anlamda çalışmamızda hepatosteatozun histopatolojik olarak doğrulanmamış olması her ne kadar hipotezimizin irdelenmesini bir miktar kısıtlamış olsa da; Masetti ve arkadaşlarının da çalışmasında vurguladığı üzere, obez çocuklarda hepatosteatoz derecesi arttıkça, doku ve dolaşımdaki artmış lipid hareketliliğinin henüz tanımlanmamış karaciğer koruyucu olası negatif geri bildirim yolları üzerinden A-FABP sekresyonunu azaltıyor olabileceği fikri, yeni ve geniş kapsamlı çalışmalar ile aydınlatılmaya değer vasıftadır.

Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü sonuçlarımızın literatürden farklı saptanmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamız kesitsel nitelikte olduğu için sebep-sonuç mekanizmaları tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Pediatrik yaş grubunda A-FABP ile hepatosteatoz ilişkisinin sorgulanması adına daha geniş popülasyonlarda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

1. Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımları ve boyları birbirine benzerdi.

2. Çalışma grubunun kontrol grubuna göre boy percentil, boy SDS, kilo, kilo percentili, kilo SDS, bel çevresi, bel çevresi percentili, VKİ, VKİ percentili ve VKİ Z skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

3. Metabolik sendrom çalışma grubunda 16 olguda (%36.4) mevcuttu, kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$)

4. Çalışma grubunda 22 olguda (%50) grade 1 hepatosteatoz, 5 olguda (%11.4) grade 2 hepatosteatoz ve 2 olguda (%4.5) grade 3 hepatosteatoz saptanır iken kalan 15 olguda (%34.1) hepatosteatoz saptanmadı. Kontrol grubunda hiçbir olguda hepatosteatoz yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).

5. Çalışma grubunda 29 olguda (%65.9), kontrol grubunda ise 4 olguda (%12.9) hipertansiyon mevcuttu. Çalışma grubunda 25 olguda (%56.8), kontrol grubunda ise 7 olguda (%22.5) dislipidemi mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

6. VKİ Z skoru, çalışma grubunda, herhangi bir derecede NAYKH saptananlarda, saptanmayanlara; metabolik sendromu olanlarda, olmayanlara göre ve hem NAYKH hem de metabolik sendrom olanlarda, bu hastalıklardan herhangi biri olanlara veya hiçbirini olmayanlara göre farklı değildi.

7. Çalışma grubunun AST, ALT, GGT, trigliserid, CRP, ürik asit ve TSH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL ve kreatinin düzeyleri ise düşük bulundu ($p<0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun total kolesterol, LDL ve T4 değerleri birbirine benzerdi.

8. Çalışma ve kontrol grubunun açlık kan şekeri değerleri benzerdi. Çalışma grubunun kontrol grubuna göre açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, QUICKI ve FGIR sonuçları ise düşük bulundu ($p<0.05$).

9. Çalışma grubunda 40 olguda (%90.9), kontrol grubunda ise 11 olguda (%35.5) HOMA-IR, QUICKI veya FGIR yöntemlerinden herhangi birini karşılayan insülin direnci mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Çalışma grubunda 19 olguda (%43.2), kontrol grubunda ise 3 olguda (%9.7) HOMA-IR, QUICKI ve FGIR kriterlerinin hepsini birden karşılayan insülin direnci mevcuttu ve bu açıdan da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

10. Çalışma grubunda metabolik sendrom olan olgularda olmayanlara göre bel çevresi ve ürik asit istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyi düşük bulundu ($p<0.05$).

11. Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda olmayanlara göre kreatinin, ALT, ürik asit ve bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyi düşük bulundu ($p<0.05$).

12. Çalışma grubunda hem NAYKH hem metabolik sendrom olan olguların, ikisi birden olmayanlara göre kreatinin, ürik asit değerleri ve bel çevresi

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışma grubunda HDL değeri, hem NAYKH hem metabolik sendrom olan olgularda en düşük; bu hastalıkların ikisi birden olmayanlarda ise en yüksekti ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

13. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre A-FABP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (sırası ile $32,75 \pm 11,58$ ng/ml ve $17,65 \pm 5,95$ ng/ml) bulundu ($p<0.001$).

14. Tüm olgularda ve çalışma grubunda erkek ve kız olguların A-FABP düzeyleri benzerdi.

15. Çalışma grubunda ortalama A-FABP düzeyi, NAYKH olan veya olmayan olgularda kontrol grubuna göre; metabolik sendrom olan veya olmayan olgularda kontrol grubuna göre ve hem NAYKH hem metabolik sendrom olan veya bu hastalıkların ikisi birden olmayan olgularda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda NAYKH olmayan olgulara göre veya metabolik sendrom olan olgularda, metabolik sendrom olmayan olgulara göre A-FABP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

16. Çalışma grubunda NAYKH olan olgularda, steatozun derecelerine göre A-FABP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çok az sayıdaki ($n=2$) üçüncü derece hepatosteatozu olan olguların A-FABP düzeyleri ortalama olarak diğer gruplardan düşüktü.

17. Çalışma grubunda herhangi bir yöntemle veya üç kriterle birden insülin direnci olma durumuna ve hipertansiyon veya dislipidemi varlığına

ve yokluğuna göre A-FABP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

18. Çalışma grubunda VKİ Z skoru ile A-FABP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaz iken tüm olgular değerlendirildiğinde VKİ Z skoru ile A-FABP değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r:0.711$, $p<0.001$).

19. Tüm olgular değerlendirildiğinde A-FABP düzeyleri ile sistolik kan basıncı, ALT, insülin, HOMA-IR indeksi, CRP ve ürik asit düzeyleri arasında pozitif, HDL arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Çalışma ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde A-FABP ile hiçbir değerken arasında ilişki saptanmadı.

20. Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde A-FABP düzeyi ile korelasyonu bulunan parametreler için geriye dönük yöntemle yapılan stepwise regresyon analizinde, A-FABP düzeyinin sadece VKİ Z skor artışından etkilendiği saptandı.

8. ÖZET

8.1. ÖZET

Obezite, sağlığı bozabilecek ölçüde anormal, aşırı yağ birikimidir. Dünyada sıklığı %18, ülkemizde %10'dur. Obezitenin bir komplikasyonu olan metabolik sendrom santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu ile karakterizedir. Son IDF konsensusunda bu hastalığın kriterleri yeniden yapılandırılmıştır. Ülkemizde sıklığı bir taramada %2.2'dir. NAYKH, çocuklardaki en sık kronik karaciğer hastalığıdır; klinikte çoğu olgu asemptomatiktir; şiddeti, seyri ise değişebilir. Obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, insülin direnciyle ilişkileri mevcuttur; obezlerde 6 kat sıktır. NAYKH erken tanısında, obez çocuklarda ultrasonografi taraması önemlidir. FABP'ler, lipidlere yüksek afiniteyle bağlanır; kolesterol, fosfolipid metabolizmalarında, yağ asitlerinin intraselüler transferinde, yolak ara bileşiklerine dönüştürülmesinde görevlidir. A-FABP alt grubu yağ dokusunda yoğundur, adipositler farklılaşırken salgılır ve sinyal ağlarını düzenler. A-FABP'nin insan çalışmalarında, insülin direnci, tip 2 DM, ateroskleroz, hipertansiyon ve NAYKH ile ilişkileri saptanmıştır. Çalışmamız çocuklarda A-FABP ile metabolik sendrom ve NAYKH arasındaki ilişkiyi sorgulamıştır. Sonuçta çalışmamızdaki obez grupta obez olmayan gruba göre A-FABP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla beraber, metabolik sendromu olan obezler ile hepatosteatozu olan obezlerde kontrol gruba göre A-FABP yüksekliği saptanmakla birlikte, obez grup içerisinde metabolik sendromu olan ve olmayan veya hepatosteatozu olan ve olmayan alt gruplar arasında A-FABP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

8.2. SUMMARY

Obesity is an abnormal, excessive accumulation of fat that can impair health. Its frequency is 18% in the world, 10% in our country. Metabolic syndrome is characterized by central obesity, hypertension, dyslipidemia, impaired fasting glucose. In the International Diabetes Federation consensus, pediatric metabolic syndrome criteria were structured again. The prevalence in our country is 2.2% in a study. NAFLD is the most common chronic liver disease in children; most case is clinically asymptomatic; its grade and prognosis can vary. It is associated with obesity, type 2 DM, hyperlipidemia and insulin resistance; and is 6 times more common in obese patients. In the early diagnosis of NAFLD, ultrasonography screening is important in obese children. FABP's binds to lipids with high affinity. Its functionary in cholesterol and phospholipid metabolism, intracellular transfer of fatty acids, conversion to pathway intermediates etc. A-FABP subtype is dense in adipose tissue, are released as adipocytes differentiate and regulate signal networks. In human studies, insulin resistance, type 2 DM, atherosclerosis, hypertension, NAFLD has been associated with A-FABP. Our study investigated the association of metabolic syndrome and NAFLD with A-FABP in children. As a result, the A-FABP level was found to be higher in the obese group in our study compared to the non-obese group. However, in obese patients with metabolic syndrome and obese patients with hepatosteatosis, A-FABP elevation was detected compared to the control group but there was no significant difference in the A-FABP level between patient subgroups with and without metabolic syndrome or NAFLD in the obese group.

9. KAYNAKÇA

1. Obesity Topic – Obesity and overweight - World Health Organisation [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.]
2. BMI for age - https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
3. The Global Health Observatory (GHO) is WHO's portal providing access to data and analyses for monitoring the global health situation [Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/GHO/prevalence-of-obesity-crude#>.]
4. Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması COSI TUR 2016 - <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/turkiye-cocukluk-cagi-sismanlik/COSI-TUR-2016-Kitap.pdf>.
5. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) - https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/.
6. Aggarwal B, Jain V. Obesity in children: definition, etiology and approach. The Indian Journal of Pediatrics. 2018;85(6):463-71.
7. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambrozzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. Italian journal of pediatrics. 2018;44(1):88.
8. Childhood Obesity Causes & Consequences - Centers for Disease Control and Prevention [Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/causes.html>.]
9. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. Metabolic syndrome and related disorders. 2013;11(2):71-80.
10. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.
11. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. Translational pediatrics. 2017;6(4):397.
12. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. Pediatric diabetes. 2007;8(5):299-306.
13. Bozic MA, Subbarao G, Molleston JP. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition in Clinical Practice. 2013;28(4):448-58.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011;34(3):274-85.
15. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;64(2):319.
16. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2012;54(5):700-13.
17. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic

syndrome. *Clinical chemistry*. 2006;52(3):405-13.

18. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(6):489-503.

19. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2014;8:CMC. S17067.

20. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(10):592.

21. Furuhashi M. Fatty acid-binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2019;48710.

22. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996;274(5291):1377-9.

23. Okorodudu D, Jumeau M, Montori VM, Romero-Corral A, Somers V, Erwin P, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*. 2010;34(5):791-9.

24. Leung AKC, Robson WLM. Childhood obesity. *Postgraduate Medicine*. 1990;87(4):123-33.

25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000;320(7244):1240.

26. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280.

27. Childhood Obesity Facts - Prevalence of Childhood Obesity in the United States - Centers for Disease Control and Prevention [Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>].

28. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*. 2014;311(8):806-14.

29. Kumar S, Kelly AS, editors. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*; 2017: Elsevier.

30. Craig M. Hales MD, Margaret D. Carroll, M.S.P.H., Cheryl D. Fryar, M.S.P.H., and Cynthia L. Ogden, Ph.D. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016 - <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf> [Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>].

31. TNSA - Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 Ana Rapor Toplantı Sunumu - http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/sonuclar_sunum.pdf.

32. Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity reviews*. 2001;2(1):29-36.

33. Akıncı PDA. Temel Çocuk Endokrinoloji - Bölüm 21: Obezite. In: Prof. Dr. Peyami Cinaz PDFD, Prof. Dr. Ayşehan Akıncı, Prof. Dr. Behzat Özkan, Prof. Dr. Bumin N. Dündar, Doç. Dr. Ayhan Abacı, Doç. Dr. Teoman Akçay, editor. *Temel Çocuk Endokrinoloji: Nobel Tıp Kitapevleri*; 2013. p. 369-77.

34. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in children. *Pediatric endocrinology*. 2006;1:1-25.

35. Danielzik S, Langnäse K, Mast M, Spethmann C, Müller MJ. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5–7 year old children. *European journal of*

nutrition. 2002;41(3):132-8.

36. Garn SM, Sullivan T, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 1989;50(6):1308-13.

37. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, Danielsson P, Sobko T, Schiöth HB, et al. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *International Journal of Obesity*. 2011;35(1):46-52.

38. Gibson LY, Byrne SM, Davis EA, Blair E, Jacoby P, Zubrick SR. The role of family and maternal factors in childhood obesity. *Medical journal of Australia*. 2007;186(11):591-5.

39. Birbilis M, Moschonis G, Mougios V, Manios Y. Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(1):115-21.

40. Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ, Rewers M, et al. Early-life predictors of higher body mass index in healthy children. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2010;56(1):16-22.

41. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Bmj*. 2005;330(7504):1357.

42. Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker Jr W. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *American journal of epidemiology*. 2002;156(10):954-61.

43. Nam H-K, Lee K-H. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2018;23(1):9.

44. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *The Lancet*. 2004;364(9430):257-62.

45. Zhang G, Wu L, Zhou L, Lu W, Mao C. Television watching and risk of childhood obesity: a meta-analysis. *The European Journal of Public Health*. 2016;26(1):13-8.

46. Collison KS, Zaidi MZ, Subhani SN, Al-Rubeaan K, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children. *BMC public health*. 2010;10(1):234.

47. Osei-Assibey G, Dick S, Macdiarmid J, Semple S, Reilly JJ, Ellaway A, et al. The influence of the food environment on overweight and obesity in young children: a systematic review. *BMJ open*. 2012;2(6):e001538.

48. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(14):1307-17.

49. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*. 2011;29:415-45.

50. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-80.

51. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177.

52. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(11):802-10.

53. Association AD. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2000;105(3):671-80.

54. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):159-67.
55. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402-10.
56. Pastucha D, Filipčíková R, Horáková D, Radová L, Marinov Z, Malinčíková J, et al. The incidence of metabolic syndrome in obese Czech children: the importance of early detection of insulin resistance using homeostatic indexes HOMA-IR and QUICKI. *Physiological research*. 2013;62(3):277-83.
57. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr*. 2012;171(9):1331-7.
58. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA- IR cut- off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(3):100.
59. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-e3.
60. Kiess W, Wabitsch M, Maffei C, Sharma AM. *Metabolic syndrome and obesity in childhood and adolescence*: Karger Medical and Scientific Publishers; 2015.
61. Akıncı PDA. Temel Çocuk Endokrinoloji - Bölüm 22: Metabolik Sendrom. In: Prof. Dr. Peyami Cinaz PDFD, Prof. Dr. Ayşehan Akıncı, Prof. Dr. Behzat Özkan, Prof. Dr. Bumin N. Dünder, Doç. Dr. Ayhan Abacı, Doç. Dr. Teoman Akçay, editor. *Temel Çocuk Endokrinoloji: Nobel Tıp Kitapevleri*; 2013. p. 380.
62. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(3):625-33.
63. Brady TM. Obesity-related hypertension in children. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:197.
64. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatrica*. 2019;108(1):37-43.
65. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(8):821-7.
66. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494-7.
67. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT-K, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):108-13.
68. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England journal of medicine*. 2004;350(23):2362-74.
69. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among US youth. *Diabetes care*. 2005;28(4):878-81.
70. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children

and adolescents. *Metabolism*. 2006;55(8):1002-6.

71. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2):347-53.

72. Busch AS, Højgaard B, Hagen CP, Teilmann G. Obesity is associated with earlier pubertal onset in boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019.

73. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019;3(1):44-54.

74. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):40-4.

75. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss medical weekly*. 2007;137(2930).

76. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(4):415-20.

77. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e4759.

78. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(1):12-7. e2.

79. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Baumstark MW, Dickhuth H-H, Berg A. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(5):1089.

80. Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(5):709-14. e1.

81. Woo K, Chook P, Yu C, Sung R, Qiao M, Leung S, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *International journal of obesity*. 2004;28(7):852-7.

82. Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Children*. 2017;4(6):48.

83. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74(4):401-8.

84. Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical predictors of early onset non-alcoholic fatty liver disease in young children with obesity. *Journal of Korean Medical Science*. 2018;33(16).

85. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.

86. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656-70.

87. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clinical nutrition*. 2007;26(4):409-15.

88. Narang I, Mathew JL. Childhood obesity and obstructive sleep apnea. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012.

89. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rومان RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(3):205-8.

90. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M, et al. Childhood Overweight/Obesity and Asthma: Is There a Link? A Systematic Review of Recent Epidemiologic Evidence. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(1):77-105.
91. Chan G, Chen CT. Musculoskeletal effects of obesity. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(1):65-70.
92. Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, Ghorbani S, Tanofsky-Kraff M, Adler-Wailes DC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;117(6):2167-74.
93. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(6):597-617.
94. Hidalgo LG. Dermatological complications of obesity. *American journal of clinical dermatology*. 2002;3(7):497-506.
95. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(6):901-16.
96. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*. 2000;105(1):e15-e.
97. Sawyer MG, Harchak T, Wake M, Lynch J. Four-year prospective study of BMI and mental health problems in young children. *Pediatrics*. 2011;128(4):677-84.
98. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(3):709-57.
99. Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. *Journal of molecular biology*. 2007;372(5):1246-60.
100. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations. *Progress in lipid research*. 2004;43(4):328-49.
101. Storch J, Corsico B. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annual review of nutrition*. 2008;28.
102. Birsen Tuğlu SU. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2011;9(1):31-8.
103. Floresta G, Pistarà V, Amata E, Dichiarà M, Marrazzo A, Prezzavento O, et al. Adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) inhibitors. A comprehensive systematic review. *European journal of medicinal chemistry*. 2017;138:854-73.
104. Zimmerman AW, van Moerkerk HT, Veerkamp JH. Ligand specificity and conformational stability of human fatty acid-binding proteins. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(9):865-76.
105. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420(6913):333-6.
106. Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE, Noy N. Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of PPAR γ by FABP4. *Biochemistry*. 2007;46(23):6744-52.
107. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *Journal of lipid research*. 2009;50(Supplement):S126-S31.
108. Distel R, Robinson G, Spiegelman B. Fatty acid regulation of gene expression. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(9):5937-41.
109. Amri E, Bertrand B, Ailhaud G, Grimaldi P. Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *Journal of lipid research*. 1991;32(9):1449-56.

110. Cook JS, Lucas JJ, Sibley E, Bolanowski MA, Christy RJ, Kelly TJ, et al. Expression of the differentiation-induced gene for fatty acid-binding protein is activated by glucocorticoid and cAMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(9):2949-53.
111. Kletzien RF, Foellmi LA, Harris P, Wyse BM, Clarke SD. Adipocyte fatty acid-binding protein: regulation of gene expression in vivo and in vitro by an insulin-sensitizing agent. *Molecular pharmacology*. 1992;42(4):558-62.
112. Melki SA, Abumrad NA. Expression of the adipocyte fatty acid-binding protein in streptozotocin-diabetes: effects of insulin deficiency and supplementation. *Journal of lipid research*. 1993;34(9):1527-34.
113. Bosquet A, Girona J, Guaita-Esteruelas S, Heras M, Saavedra-García P, Martínez-Micaelo N, et al. FABP4 inhibitor BMS309403 decreases saturated-fatty-acid-induced endoplasmic reticulum stress-associated inflammation in skeletal muscle by reducing p38 MAPK activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2018;1863(6):604-13.
114. Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*. 2007;447(7147):959-65.
115. Furuhashi M, Hiramitsu S, Mita T, Omori A, Fuseya T, Ishimura S, et al. Reduction of circulating FABP4 level by treatment with omega-3 fatty acid ethyl esters. *Lipids in health and disease*. 2016;15(1):5.
116. Bosquet A, Guaita-Esteruelas S, Saavedra P, Rodríguez-Calvo R, Heras M, Girona J, et al. Exogenous FABP4 induces endoplasmic reticulum stress in HepG2 liver cells. *Atherosclerosis*. 2016;249:191-9.
117. Cao H, Sekiya M, Ertunc ME, Burak MF, Mayers JR, White A, et al. Adipocyte lipid chaperone AP2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production. *Cell metabolism*. 2013;17(5):768-78.
118. Hao J, Zhang Y, Yan X, Yan F, Sun Y, Zeng J, et al. Circulating Adipose Fatty Acid Binding Protein Is a New Link Underlying Obesity-Associated Breast/Mammary Tumor Development. *Cell Metab*. 2018;28(5):689-705.e5.
119. Furuhashi M, Fuseya T, Murata M, Hoshina K, Ishimura S, Mita T, et al. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(5):825-34.
120. Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, Bernlohr DA. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase regulation by fatty acids and phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(44):32424-32.
121. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm E, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(18):6970-5.
122. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2007;115(12):1537-43.
123. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes care*. 2007;30(10):2667-72.
124. Yeung D, Xu A, Cheung C, Wat N, Yau M, Fong C, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis.

Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2007;27(8):1796-802.

125. Ota H, Furuhashi M, Ishimura S, Koyama M, Okazaki Y, Mita T, et al. Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation. *American journal of hypertension*. 2012;25(10):1124-30.

126. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, et al. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13(1):126.

127. Simón I, Escoté X, Vilarrasa N, Gómez J, Fernández-Real JM, Megía A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2009;17(6):1124-8.

128. Yun KE, Kim SM, Choi KM, Park HS. Association between adipocyte fatty acid-binding protein levels and childhood obesity in Korean children. *Metabolism*. 2009;58(6):798-802.

129. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism*. 2007;56(12):1735-41.

130. Blüher S, Käpplinger J, Herget S, Reichardt S, Böttcher Y, Grimm A, et al. Cardiometabolic risk markers, adipocyte fatty acid binding protein (aFABP) and the impact of high-intensity interval training (HIIT) in obese adolescents. *Metabolism*. 2017;68:77-87.

131. Koh JH, Shin YG, Nam SM, Lee MY, Chung CH, Shin JY. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2009;32(1):147-52.

132. Kim Y-C, Cho Y-K, Lee W-Y, Kim H-J, Park J-H, Park D-I, et al. Serum adipocyte-specific fatty acid-binding protein is associated with nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011;22(3):289-92.

133. Suh J-B, Kim SM, Cho G-J, Choi KM. Serum AFBP levels are elevated in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(8):979-85.

134. WHO: Growth reference data for 5-19 years [Available from: <https://www.who.int/growthref/en/>].

135. CDC: Clinical Growth Charts.

136. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(4):439-44.

137. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7-to 17-year-old Turkish children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2008;167(4):383-9.

138. Gray W, Rumack C, Wilson S, Charboneau J. *Diagnostic ultrasound*: New York: Mosby; 1998.

139. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.

140. National Heart, Lung, and Blood Institute - Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents [Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf].

141. Banker A, Bell C, Gupta-Malhotra M, Samuels J. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. *BMC pediatrics*. 2016;16(1):1-7.

142. Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2006;7(3):141-7.
143. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(6):1237-47.
144. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(12):1067-72.
145. Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2011;3(2):70.
146. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(7):1428-32.
147. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):113.
148. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AGV, Barbosa DBV, Santos AS, de Moura Almeida A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2009;15(4):473.
149. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J Pediatr*. 2019;207:64-70.
150. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388-93.
151. Yılmaz Y, Kanı HT, Demirtaş CÖ, Kaya E, Sapmaz AF, Qutranji L, et al. Growing burden of nonalcoholic fatty liver disease in Turkey: A single-center experience. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(10):892.
152. Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Koroglu M, Dundar BN. Importance of the liver ultrasound scores in pubertal obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical imaging*. 2013;37(3):504-8.
153. Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, Kurku H, Dündar BN. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(1):33.
154. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, Boyce TW, Mourya R, Karns R, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents undergoing bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2015;149(3):623-34. e8.
155. Cleveland E, Bandy A, VanWagner LB. Diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical liver disease*. 2018;11(4):98.
156. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(2):475.
157. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology*. 2018;10(8):530.
158. Chan D, Li A, Chu W, Chan M, Wong E, Liu E, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *International journal of obesity*. 2004;28(10):1257-63.
159. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6):1175-82.
160. Fallemmand D, Wiegand S, Reinehr T, Müller J, Wabitsch M, Widhalm K, et al.

- Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity*. 2008;16(7):1672-9.
161. Romualdo MCdS, Nóbrega FJd, Escrivão MAMS. Insulin resistance in obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2014;90(6):600-7.
 162. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents: a population-based study. *Diabetes care*. 2006;29(11):2427-32.
 163. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H-U, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *American journal of hypertension*. 2004;17(10):904-10.
 164. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Kara FK, Demirel F. Prevalence of dyslipidemia and associated factors in obese children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(3):228.
 165. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11_supplement_1):s74-s80.
 166. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2000;136(6):727-33.
 167. Hartman C, Rennert HS, Rennert G, Elenberg Y, Zuckerman E. Prevalence of elevated liver enzymes and comorbidities in children and adolescents with overweight and obesity. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2020.
 168. Cercato C, Mancini MC, Arguello AMC, Passos VQ, Villares SMF, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2004;59(3):113-8.
 169. Hanh NTH, Le Thi Tuyet DTA, Dao YT, Chu D-T. Childhood obesity is a high-risk factor for hypertriglyceridemia: a case-control study in Vietnam. *Osong public health and research perspectives*. 2017;8(2):138.
 170. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(38):27138-49.
 171. Lundbäck V, Ekbom K, Hagman E, Dahlman I, Marcus C. Thyroid-stimulating hormone, degree of obesity, and metabolic risk markers in a cohort of Swedish children with obesity. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017;88(2):140-6.
 172. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrżak B. Thyroid Function in Obese Children and Adolescents and Its Association with Anthropometric and Metabolic Parameters. In: Pokorski M, editor. *Prospect in Pediatric Diseases Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 33-41.
 173. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014;7:75.
 174. Asrin M, Nessa A, Hasan MI, Das RK. Blood pressure and serum creatinine in obese female. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2015;24(1):34-9.
 175. Hjelmæsæth J, Røislien J, Nordstrand N, Hofsvø D, Hager H, Hartmann A. Low serum creatinine is associated with type 2 diabetes in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*. 2010;10(1):1-6.
 176. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *European journal of pediatrics*. 2008;167(10):1183-9.

177. González-Gil E, Bueno-Lozano G, Bueno-Lozano O, Moreno L, Cuadron-Andres L, Huerta-Blas P, et al. Serum transaminases concentrations in obese children and adolescents. *Journal of physiology and biochemistry*. 2009;65(1):51-9.
178. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *International journal of obesity*. 2004;28(5):674-9.
179. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circulation Journal*. 2005;69(8):928-33.
180. Ford E, Li C, Cook S, Choi H. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007;115(19):2526-32.
181. Chen Z, Qin H, Qiu S, Chen G, Chen Y. Correlation of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with nonalcoholic fatty liver disease among the non-obese Chinese population with normal blood lipid levels: a retrospective cohort research. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):1-7.
182. Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Song Z, Wang Y, et al. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a surrogate for nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):39.
183. Eminoglu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgiç B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2008;19(2):85-91.
184. Delvin E, Patey N, Dubois J, Henderson M, Lévy É. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Oboljenje Ne-Alkoholne Masne Jetre U Pedijatriji. *Journal of Medical Biochemistry*. 2014;34(1):3.
185. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Pediatrics International*. 1995;37(5):621-5.
186. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Internal medicine*. 2007;46(17):1353-8.
187. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9.
188. Ozhan H, Aydin M, Yazici M, Yazgan O, Basar C, Gungor A, et al. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets*. 2010;21(1):29-32.
189. Liu X, Zhang H, Liang J. Blood urea nitrogen is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(122):343-5.
190. Aeberli I, Beljean N, Lehmann R, l'Allemand D, Spinaz GA, Zimmermann MB. The increase of fatty acid-binding protein aP2 in overweight and obese children: interactions with dietary fat and impact on measures of subclinical inflammation. *International journal of obesity*. 2008;32(10):1513-20.
191. Khalyfa A, Bhushan B, Hegazi M, Kim J, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, et al. Fatty-acid binding protein 4 gene variants and childhood obesity: potential implications for insulin sensitivity and CRP levels. *Lipids in health and disease*. 2010;9(1):18.
192. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Bednarz-Misa I, Mierchala-Pasierb M, Hotowy K, Czapinska E, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein, juvenile

obesity, and metabolic syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM. 2011;24:921-8.

193. Choi KM, Yannakoulia M, Park MS, Cho GJ, Kim JH, Lee SH, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(1):19-26.

194. Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *European journal of clinical investigation*. 2006;36(9):621-5.

195. Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porras JA, Hernández M, Sabench F, et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(4):539-47.

196. Milner KL, van der Poorten D, Xu A, Bugianesi E, Kench JG, Lam KS, et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1926-34.

197. Xu Y, Ma X, Pan X, He X, Wang Y, Bao Y. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels: An indicator of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese individuals. *Liver International*. 2019;39(3):568-74.

198. Masetti M, Bianchi G, Gianotti G, Giovagnoli M, Vizioli L, Zorzi V, et al. Adipocyte-fatty acid binding protein and non-alcoholic fatty liver disease in the elderly. *Aging clinical and experimental research*. 2014;26(3):241-7.

10. EKLER

10.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örnekleri

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok, Uzm. Dr. Esra Döğner, Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Arş. Gör. Dr. Tuba Bulut, Prof. Dr. Öznur Boyunağa, Uzm. Dr. İsmail Akdulum, Uzm. Dr. Şeyda Varol

Destekleyici: Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi

Sevgili.....

Benim adım Dr İsmail Çağrı Özütok. Senin şu andaki hastalığın olan, obezite konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın teşhisinin konulmasında ve izleminin yapılmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr İsmail Çağrı Özütok ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, takip ve tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kan örneği ve canını acıtacak bir işlem olmayan karaciğer (iç organ) ultrasonografisi (ekrana yansıtma) görüntülemesi üzerinden bu araştırma yürütülecektir. Kanında hastalığın ile ilgili olduğunu düşündüğümüz bir maddenin düzeyi bakılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını

yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Tel: 05052354454

İmza:

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi

Sorumlu Araştıracının Adı: Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok, Uzm. Dr. Esra Döğer, Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Arş. Gör. Dr. Tuba Bulut, Prof. Dr. Öznur Boyunağa, Uzm. Dr. İsmail Akdulum, Uzm. Dr. Şeyda Varol

Destekleyici: Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda obezite hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

-Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Obezite, çağımızda giderek yaygınlaşan hastalıkların başında gelmekte olup çocuk yaş grubunda da sıklığı giderek artmaktadır. Obezite, günümüze dek yapılan çalışmalara göre insülin direnci, diyabet hastalığı, hiperlipidemi,

hipertansiyon, metabolik sendrom gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Çalışmamızın amacı, kliniğimize başvuran obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein serum düzeyinin ölçümünü yapmak ve güncel tıp literatürü ışığında bu ölçüm değerlerinin, hastalardaki pediatrik metabolik sendrom kriterleri ve yağlı karaciğer hastalığı durumu ile ilişkisini araştırmaktır. Araştırmaya 40 hasta, 40 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 80 çocuğun alınması planlanmaktadır.

-Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

-Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuzu, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, takibi ve tedavisi sürecinde zaten ondan alınacak olan kan örneğinden Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Tip 4 (FABP4) düzeyinin bakılması ve çocuğunuzun karaciğerinde yağlanma olup olmadığının incelenmesi için planlanan ve girişimsel bir işlem olmayan ultrasonografi ile yürütülecektir. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 6 ay olarak düşünülmüştür.

-Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Araştırma tedavi esnasında zaten ondan alınacak kan örneği üzerinden yapılacağı ve müdahale içermediği için çocuğunuz için risk taşımamaktadır.

-Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alması obeziteye yol açan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına katkı sağlayacaktır.

-Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

-Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar

hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

-Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma durumu ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. İsmail Çağrı Özütok

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TELEFON : 05052354454

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. İsmail Çağrı Özütok tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr İsmail Çağrı Özütok'u, GÜTF Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları D Blok 10. Kat'ta bulabileceğimi ve 05052354454 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı

Adres:

Tel:

İmza:

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK
“SAĞLIKLI ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok, Uzm. Dr. Esra Döğer, Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Arş. Gör. Dr. Tuba Bulut, Prof. Dr. Öznur Boyunağa, Uzm. Dr. İsmail Akdulum, Uzm. Dr. Şeyda Varol
Destekleyici: Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi

Sevgili.....

Benim adım Dr İsmail Çağrı Özütok. Senin yaşlarında olup da obezite hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın teşhisinin konulmasında ve izleminin yapılmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Dr İsmail Çağrı Özütok ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu çalışmaya katılmak istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, takip ve tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kan örneği ve canını acıtacak bir işlem olmayan karaciğer (iç organ) ultrasonografi (ekrana yansıtma) görüntülemesi üzerinden bu araştırma yürütülecektir. Kanda obezite hastalığı ile ilgili olduğunu düşündüğümüz bir maddenin düzeyi bakılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Tel: 05052354454

İmza:

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK
“SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE” YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi

Sorumlu Araştıracının Adı: Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok, Uzm. Dr. Esra Döğer, Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Arş. Gör. Dr. Tuba Bulut, Prof. Dr. Öznur Boyunağa, Uzm. Dr. İsmail Akdulum, Uzm. Dr. Şeyda Varol

Destekleyici: Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr İsmail Çağrı Özütok. Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da obezite hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın teşhisinin konulmasında ve izleminin yapılmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Dr İsmail Çağrı Özütok ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz, çocuğunuzdan tanı ve tedavi süreci sırasında zaten ondan alınacak olan kan örneği ve canını acıtmayacak bir işlem olan ultrasonografi ile çocuğunuzda karaciğer yağlanması olup olmadığının incelenmesi üzerinden bu araştırma yürütülecektir. Kanda obezite hastalığı ile ilgili olduğumu düşündüğümüz bir maddenin düzeyi bakılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz obezite isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları

bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.
Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı Özütok

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Tel: 05052354454

İmza:

10.2. Olgu Takip Formu Örneği

Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi

OLGU RAPOR FORMU

SOSYODEMOGRAİK VERİLER

Adı Soyadı :

Dosya No:

Tarih:

Tel:

Adres:

Doğum Tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

1.Erkek

2.Kız

KLİNİK ÖZELLİKLER

Özgeçmiş:

Kronik Hastalık Durumu: VAR YOK

Soygeçmiş:

Ailede obezite VAR YOK

Ailede metabolik sendrom VAR YOK

Ailede yağlı karaciğer öyküsü VAR YOK

Fizik Muayene:

Ağırlık:

Boy:

Vücut kitle indeksi / Yaşa göre Z skoru:

Tansiyon:

Bel çevresi:

Biyokimyasal / Radyolojik Özellikler:

FABP4:

Açlık kan şekeri:

İnsülin:

AST:

ALT:

TSH:

T4:

Kreatinin:

CRP:

Ürik asit:

Total kolesterol:

HDL kolesterol:

LDL kolesterol:

Trigliserid:

Abdomen ultrasonografi:

METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ
Santral Obezite
Hipertansiyon
Hipertrigliseridemi
HDL düşüklüğü
Bozulmuş Açlık Glukozu

10.3. Etik Kurul Onay Belgesi



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı**

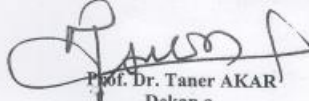

BRONZDA

Sayı : 24074710-604.01.01- 18
Konu : Toplantı Kararları

16.12.2019

Sayın *Prof. Dr. M. Oihun Gernurden*
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09 Aralık 2019 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Taner AKAR
Dekan a.
Dekan Yardımcısı



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Birimi 06500 Beşevler/ANKARA
Tel:0 312 202 69 58 Faks:0 312 202 46 73
e-Posta: rtip@gazi.edu.tr İnternet Adresi: www.med.gazi.edu.tr

Bilgi için :Serife Çiçek
Bilgisayar İşletmeni

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez çocuklarda adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin metabolik sendrom ve hepatosteatoz ile ilişkisi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. M. Orhun ÇAMURDAN					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. / G.Ü.T.F.					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Araş.Gör.Dr.İsmail Çağrı Özütoğ, Uzm.Dr.Esra Döğ, Prof.Dr.Özlem Gülbahar, Araş.Gör.Dr.Tuba Saadet Deveci Bulut, Prof.Dr.Özay Boyunağa, Uzm.Dr.İsmail Akdulum, Uzm.Dr.Şeyda Ülkü Varol					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.11.2019	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	26.11.2019	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 252	Toplantı tarihi: 09.12.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Res. AD. Farmako. BLD.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Kahraman	

Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>güzel</i>
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast AD Ç.Met. Bes BD	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Katılmadı</i>
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Yücel</i>
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Çobanoğlu</i>
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>ERGÜN</i>
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>ÖZDEMİR</i>
Prof. Dr. Aylın SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>SEPİCİ</i>
Doç. Dr. Hasan BOSTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>BOSTANCI</i>
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>UÇAR</i>
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>ÖZTÜRK</i>
Dr.Öğr.Üyesi A.Meltem SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Katılmadı</i>
Uzm Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>AVCI</i>
Arş.Gör.Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Univ.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>KAŞAK</i>
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	<i>Ekşi</i>

* :Araştırma ile ilgili
** :Toplantıda Bulunma

10.4. Özgeçmiş

Adı : İsmail Çağrı

Soyadı : Özütok

Doğum yeri ve tarihi : Adana – 07.09.1990

Eğitimi :

2016-2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2007-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2007 Adana Fen Lisesi

1997-2004 Salih Alptekin İlköğretim Okulu

Yabancı dili : İngilizce

E-posta adresi : cagri_ozutok@hotmail.com

Bilimsel aktivite : Özütok Ç, Muluk C, Berber M, Özsoy K, Kaya Z. (2017, Şubat). *Nadir Faktör Eksikliği Saptanan 56 Olgunun İrdelenmesi: Gazi Deneyimi*. 3. Hemofili Vakalarla Eğitim Sempozyumu’nda sunulan sözel bildiri. Antalya, Türkiye.