



**OBEZ ADOLESANLARDA SERUM NEUDESİN  
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ÖZGE AYÇİÇEK  
1158203153**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL  
Tez no : 2020/93  
2020-TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ ADOLESANLARDA SERUM NEUDESİN**  
**DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ÖZGE AYÇİÇEK**  
**1158203153**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL**

**Tez No: 2020/93**  
**2020-TEKİRDAĞ**

**KABUL VE ONAY**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde Dr.Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL danışmanlığında yürütülmüş  
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

26/06/2020

Prof.Dr. Savaş GÜZEL  
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL  
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülben SAYILAN ÖZGÜN  
Trakya Üniversitesi  
Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Özge AYÇİÇEK'in 'Obez Adölesanlarda Serum Neudesin Düzeyinin Araştırılması' başlıklı tezi 26/06/2020 günü saat 18.30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Nilda TURGUT  
Enstitü Müdür

## TEŞEKKÜR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve bilgi ve deneyimi ile bana her konuda yardımcı olan, cesaretimi arttıran Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Savaş GÜZEL'e, yardımlarından dolayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi ve danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL'a; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Anabilim Dalından Doç. Dr. Çiğdem BİNAY'a, tez çalışmam sırasında emeği geçen tüm hocalarım, ailem, her türlü yardımlarından dolayı biyokimya laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Ayçiçek, Ö. Obez Adolesanlarda Serum Neudesin Düzeyinin Araştırılması, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2020.** Vücut yağ oranının artmasına bağlı olarak tüm yaş gruplarında oluşan endokrin ve metabolik değişiklikler ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanan obezite, günümüzde önlenebilir sağlık sorunları arasında yer almakta ve dünya genelinde, çocuk ve adolesanlarda artış göstermektedir. Çocukluk dönemi obezitesi yaşamın ileriki dönemlerini de etkilemekte ve prediyabet, Tip 2 Diyabet (T2DM), metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu (PCOS), kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, depresyon gibi birçok sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda amacımız yakın zamanda keşfedilen nörotrofik faktör neudesinin obez adolesanlarda düzeylerini incelemek ve obezite için yeni bir biyobelirteç olabilirliliğini değerlendirmektir. Çalışmaya 58 obez adolesan hasta ve 30 sağlıklı adolesan kontrol grubu olarak alındı. Obez adolesanlarda neudesin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,013$ ). Obez adolesanlarda VA, VASDS, BOYSDS, VKİ, VKİSDS, bel/kalça, glukoz, insülin, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), HOMA-IR, tansiyon sistolik (SKB), tansiyon diyastolik (DKB) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). Morbid obez hastalarda VASDS, VKİ, VKİSDS, insülin, HOMA-IR düzeyleri obez grubu hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,036$ ,  $p=0,029$ ). Tüm çalışma grubuna uygulanan korelasyon analizinde neudesin ile VKİSDS düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r= -0,40$ ,  $p=0,000$ ). Çalışmamızda ülkemizdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterleri ile metabolik sendrom sıklığı %31 ve serum neudesin düzeyleri metabolik sendrom, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon olan adolesanlarda, olmayan adolesanlara göre yükselme eğiliminde bulunmuş fakat istatistiksel farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,259$ ,  $p=0,246$ ,  $p=0,259$ ,  $p=0,523$ ). Sonuç olarak obez adolesanlarda serum neudesin düzeyleri ile VKİSDS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Serum neudesin düzeylerinin obez ve morbid obez adolesanlarda düşük olduğu, metabolik komplikasyonlar ile artış eğilimi gösterdiği ortaya konmuştur. Obezitenin tanı ve takibinde neudesinin kesin rolünü bulmak için ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Neudesin, Membrana Bağlı Progesteron Reseptörü, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom

## ABSTRACT

**Ayçiçek, Ö. Serum Neudesin Level's Investigation in Obese Adolescents, Tekirdag Namik Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, Master Thesis, Tekirdag, 2020.** Obesity, which is defined as a disease characterized by endocrine and metabolic changes occurring in all age groups due to the increase in body fat ratio, is among the preventable health problems today and it is increasing in children and adolescents worldwide. Childhood obesity also affects later stages of life and brings with it many health problems such as prediabetes, Type 2 Diabetes (T2DM), metabolic syndrome, hypertension, dyslipidemia, polycystic ovarian syndrome (PCOS), cardiovascular diseases, coronary artery disease, and depression. 58 obese adolescent patients and 30 healthy adolescent control groups were included in the study. Neudesin levels were significantly lower in obese adolescents compared to the control group ( $p = 0,013$ ). In obese adolescents, BW, BWz score, H.z score, BMI, BMIz score, waist/ hip ratio, glucose, insulin, total cholesterol, trigliserid (TG), HOMA-IR, systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were significantly higher than control group. ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ , respectively). BWz score, BMI, BMIz score, insulin, HOMA-IR levels were significantly higher in morbidly obese patients than in obese patient ( $p=0,005$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,036$ ,  $p=0,029$ , respectively). In the correlation analysis applied to the whole study group, a negative correlation was detected between serum neudesin levels and BMIz score ( $r= -0,40$ ,  $p=0,000$ ). In our study, in accordance with other studies in our country, according to IDF criteria the frequency of metabolic syndrome were 31% and serum neudesin levels tended to increase compared to adolescents with metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension compared to without, but no statistical difference was found ( $p = 0.259$ ,  $p = 0.246$ ,  $p = 0.259$ ,  $p = 0.523$  respectively). As a result, a significant correlation was found between serum neudesin levels and BMI z score in obese adolescents. It has been demonstrated that serum neudesin levels were low in obese and morbidly obese adolescents and tend to increase with metabolic disorders. We suggest that our results regarding the role of the neudesin molecule in the regulatory mechanisms of obesity and associated metabolic disorders, which have multifactorial causes, should be supported in larger groups and with detailed studies.

**Keywords:** Obesity, Neudesin, Membrane Related Progesterone Receptor, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ .....	xiii
TABLolar DİZİNİ .....	xv
1.GİRİŞ-AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Çocukluk Obezitesi ve Tanımı .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	4
2.2.1. Dünya’da Çocukluk Obezitesi Epidemiyolojisi .....	4
2.2.2. Türkiye’de Çocukluk Obezitesi Epidemiyolojisi .....	8
2.3. Etiyoloji .....	10
2.3.1. Genetik Faktörler.....	10
2.3.2. Çevresel Faktörler .....	11
2.4. Sınıflandırma .....	15
2.5. Obeziteyi Belirlemede Kullanılan Yöntemler .....	15
2.5.1. Vücut Yağının Direkt Ölçümü .....	16
2.5.2. Vücut Yağın İndirekt Ölçümü .....	17
2.6. Patogenez.....	22
2.7. Adipoz Doku .....	25
2.8. Çocukluk Çağı Obezitesi İlişkili Bozukluklar.....	29
2.8.1. İnsülin Direnci ve Obezite.....	31
2.8.2. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Obezite .....	40
2.8.3. Metabolik Sendrom ve Obezite .....	41
2.8.4. Dislipidemi ve Obezite .....	43
2.8.5. Hipertansiyon ve Obezite .....	44
3. NEUDESİN.....	46

3.1. Neudesin Tanımı .....	46
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	51
4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	52
4.2. Uygulanan Yöntemler .....	53
4.2.1. Ölçüm Metodlarının İncelenmesi. ....	53
4.3. İstatistik Değerlendirme .....	54
5. BULGULAR.....	55
6. TARTIŞMA .....	66
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
8. KAYNAKLAR .....	72
EKLER.....	89



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
ADP	Adenozin Difosfat
ADRB3	$\beta$ 3-Adrenerjik Reseptör
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ATP	Adenozin Trifosfat
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
cAMP	Siklik Adenozim Monofosfat
CART	Kokain ve Amfetamin Regülated Transkript
CETP	Kolesteril Ester Protein
COSI	Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırma Girişimi
COSI-TUR	Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
CREB	cAMP-Yanıt Elemanı Bağlayıcı Proteini
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
CYB5D2	Neuferricin
ÇEDD	Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Derneği
DEXA	Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometri
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DOF	Dünya Obezite Federasyonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	Elektrokemilüminesans İmmünolojik Testi
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ENPP1	Ekonükleotid Pirofosfataz/Fosfodiesteraz 1
ERK	Ekstraselüler-Sinyal Regüle Kinazlar
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FK	Fazla Kilolu
FTO	Obezite İlişkili Yağ Kütlesi
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GLUT	Glukoz Taşıyıcı Protein
Grb2	Büyüme Faktörü Reseptörüne Bağlı Protein 2
GSK-3	Glikojen Sentaz Kinaz-3
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment Of Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	İnterlökin
IOTF	Uluslararası Obezite Görev Gücü
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
K <sup>40</sup>	Potasyum
KB	Kan Basıncı
KİDKİ	Kantitatif İnsulin Duyarlılığı Kontrol İndeksi

LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LEP/LEPR	Leptin/Leptin Reseptörü
MAP	Mitojen-Aktive Protein
MAP-2	Mikrotübüle Bağlı Protein 2
MAPK	Mitojen-Aktive Protein Kinaz
MAPR	Membranla İlişkili Progesteron Reseptörü
MC4R	Melanaokortin-4 Reseptörü
MCF-7	Meme Kanseri Hücre Hattı
MCH	Melanin Konsantre Edici Hormon
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
MSH	Alfa Melanin Stimüle Edici Hormon
MTNR1B	Melatonin Reseptör 1 B
NAFLD	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NENF	Nöron Türevli Nörotrofik Faktör/ Neudesin
NHANES	Ulusal Sağlık Ve Beslenme İnceleme Anketi
NPY	Nöropeptid Y
Ob geni	Obezite Geni
OECD	Ekonomik İş Birliği Ve Kalkınma Örgütü
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	Plasminojen Aktivator İnhibitor-1
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PCSK1	Proprotein Konvertaz Subtilisin Kexin 1
PDK-1	Piruvat Dehidrogenaz Kinaz-1
PGRMC1	Progesteron Membran Reseptörü 1
PGRMC2	Progesteron Membran Reseptörü 2
PI-3K	Fosfatidilinozitol-3 Kinaz
PIP2	Fosfoinozitol 4,5-Bisfosfatı
PIP3	Fosfotidilinozitol 3,4,5-Trifosfata
PKA	Protein Kinaz A
PKB	Protein Kinaz B
PKC	Protein Kinaz C
POMC	Proopiomelanokortin
PTX	Boğmaca Toksini
SA A	Serum Amiloid A
SDS	Standart Sapma Skoru
SH2	Src Homology 2
SH2B1	SH2 Adaptör Protein1
siRNA	Small İnterfering RNA
SKB	Sistolik Kan Basıncı
STAT	Transkripsiyonun Sinyal İleticileri Ve Aktivatörleri
SYA	Serbest Yağ Asitleri
T1DM	Tip 1 Diyabet
T2DM	Tip 2 Diyabet
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid

TGF- $\beta$	Transforming Büyüme Faktör Beta
TK	Total Kolesterol
TLR4	Toll Like Reseptör 4
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör- Alfa
TOBEC	Total Vücut Geçirgenliği
TOÇBİ	Türkiye' de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi
trkB	Tirozin Kinaz Reseptör B
UCP 1	Uncoupling Protein 1
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok-Düşük-Dansiteli Lipoprotein
WT	Vahşi Fare



## ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ

<b>Şekil 2.1:</b> Amerika’da yıllara göre obezite değişimleri.....	6
<b>Şekil 2.2:</b> Amerika, İngiltere, Fransa’da 3-17 yaş gruplarında cinsiyete göre obezite yüzdelerinin gösterimi .....	7
<b>Şekil 2.3:</b> Yaşları 5 ve altı çocuklarda küresel prevalans.....	8
<b>Şekil 2.4:</b> Yıl 2013 ve 2016’da yapılan araştırma analizleri.....	9
<b>Şekil 2.5:</b> Türk kız adolesanlar için kullanılabilir vücut kitle indeksi persentil değerleri .....	19
<b>Şekil 2.6:</b> Türk erkek adolesanlar için kullanılabilir vücut kitle indeksi persentil değerleri.....	19
<b>Şekil 2.7:</b> Subskapular ve triceps cilt kıvrım kalınlığı ölçümü .....	21
<b>Şekil 2.8:</b> Adipoz dokunun bileşenleri.....	26
<b>Şekil 2.9:</b> Beyaz yağ dokunun iç organlarda birikimi .....	27
<b>Şekil 2.10:</b> Obezite oluşumunda adipoz doku için üç farklı yapı ve fonksiyonel sınıflandırma.....	28
<b>Şekil 2.11:</b> İnsülinin yapısı.....	32
<b>Şekil 2.12:</b> İnsülin sinyal yolağının şematik gösterimi.....	33
<b>Şekil 2.13:</b> İnsülin reseptörünün temel yapısal özelliklerinin şematik gösterimi.....	34
<b>Şekil 2.14:</b> İnsülin sinyal yolağı.....	36
<b>Şekil 3.1:</b> Neudesin’in (A) amino asit dizisi ve insan MAPR ailesindeki (B) hem/steroid bağlayıcı alanların karşılaştırılması.....	46
<b>Şekil 3.2:</b> Neudesin KO farelerde artan sempatik sinir aktivitesi.....	49
<b>Şekil 5.1:</b> Obez adolesan hasta grubu ve kontrol gruplarına göre neudesin düzeylerinin dağılımı.....	62

<b>Şekil 5.2:</b> Obez adolesanlarda hastalık aktivitesine göre serum neudesin düzeylerinin dağılımı.....	62
<b>Şekil 5.3:</b> Obez hastalarda metabolik sendromu olan ve olmayanlar arasında serum neudesin düzeylerinin dağılımı.....	63
<b>Şekil 5.4:</b> Obez hastalarda HOMA-IR'ya göre insülin direnci olan ve olmayanlar arasında neudesin düzeylerinin dağılımı.....	63
<b>Şekil 5.5:</b> Obez hastalarda hipertansiyonu olan ve olmayanlar arasında serum neudesin düzeylerinin dağılımı.....	64
<b>Şekil 5.6:</b> Obez hastalarda dislipidemisi olan ve olmayanlar arasında serum neudesin düzeylerinin dağılımı.....	64
<b>Şekil 5.7:</b> Neudesin ve VKİSDS arasında korelasyon grafiği.....	65
<b>Grafik 4.1:</b> Neudesin kalibrasyon eğrisi.....	53

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> Dünya Sağlık Örgütü bölgelerinde fazla kilolu ve obezite prevalansı.....5	5
<b>Tablo 2.2:</b> Adolesanlarda Türkiye genelinde gerçekleştirilen obezite çalışmaları....10	10
<b>Tablo 2.3:</b> Ekzojen ve endojen obezite nedenleri .....15	15
<b>Tablo 2.4:</b> Vücut kitle indeksine göre andropometrik değerlendirme.....20	20
<b>Tablo 2.5:</b> Obezite oluşumunu etkileyen birtakım genler.....23	23
<b>Tablo 2.6:</b> Oreksijenik ve anoreksijenik faktörler.....25	25
<b>Tablo 2.7:</b> Çocuk ve adolesanlarda görülen obezite ilişkili bozukluklar.....31	31
<b>Tablo 2.8:</b> İnsülinin metabolik etkileri.....32	32
<b>Tablo 2.9:</b> Oral glukoz tolerans testi değerlendirilmesi.....41	41
<b>Tablo 2.10:</b> Adöloşanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri .....42	42
<b>Tablo 2.11:</b> Dünya Sağlık Örgütü'nün metabolik sendrom kriterleri kriterleri.....43	43
<b>Tablo 2.12:</b> Adolesanlarda dislipidemi tanı kriterleri.....44	44
<b>Tablo 3.1:</b> Neudesin fonksiyonları .....50	50
<b>Tablo 4.1:</b> Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.....52	52
<b>Tablo 5.1:</b> Obez adolesan hasta grubu ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirme.....58	58
<b>Tablo 5.2:</b> Obez adolesan hastaların, hastalık aktivitesine göre incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.....59	59
<b>Tablo 5.3:</b> Obez adolesan hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r).....60	60
<b>Tablo 5.4:</b> Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r) ..... 61	61

## 1.GİRİŞ-AMAC

Obezite; çevresel ile genetik faktörlerin etkileşiminden oluşan, vücutta çok fazla yağ dokusu artışı ile karakterize metabolik bir bozukluktur ve en riskli on hastalıktan biri olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gösterilmektedir (Ergül ve Kalkım 2011, Kaşifoğlu ve Yordam 2000, DSÖ 2018). Tüm yaş gruplarında bulunmakla birlikte, çocuk ve adolesanlarda görülen obeziteyi DSÖ 21. yüzyılın en önemli insan sağlığı sorunları arasında göstermektedir (DSÖ 2006). Dünya genelinde çocuk ve adolesanlardaki obezite son 30 yılda artış göstermektedir. Bu artışı sağlayan en önemli sebepler, çocuklarda fiziksel aktivite sürelerinin azalması, gelişen teknolojinin ve yeme-içme alışkanlıklarının olumsuz yönde değişmesidir (Deleş 2019).

Obeziteye neden olan vücuttaki yağ dokusu; fazla enerjinin trigliserid olarak depolandığı, fiziksel koruma ve ısı üretimi gibi işlevlerinin olduğu bir dokudur. Bunun yanında son yıllarda yağ hücrelerinden pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip biyoaktif maddelerin salgılandığı ve otokrin, parakrin, endokrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Adipokin olarak adlandırılan bu biyoaktif maddelerin faydalı ve zararlı etkileri bir arada bulunarak insan fizyolojisini etkilemektedir (Aubin ve ark. 2015). Obezite durumunda salgılanan adipokinlerin seviyelerinin normale göre artması dolayısıyla hücre içindeki bir takım yanıtları etkileyerek var olan dengeyi bozduğu düşünülmektedir. Hücre içerisindeki dengelerin bozulması sonucu obezite ile ilişkili insülin direnci, metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon gibi pek çok bozuklukların ortaya çıktığı gösterilmiştir (Dietz ve ark. 2015).

Neudesin, başlıca adipoz doku ile santral sinir sisteminden salgılanmaktadır. Enerji metabolizması üzerine düzenleyici görevi olan bir proteindir. Yapılan bir çalışmada neudesin salınımı bloke edilen farelerde yağdan zengin gıda verilmesine rağmen obezite oluşumuna direnç geliştiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada neudesin salınımı bloke edilen farelerde sempatik sinir sistemi aktivitesi artması sonucunda artmış enerji kullanımını gözlenmiştir. Bu gözlemlere dayanarak neudesinin

nöron ve adipositlerden sentezlenerek sempatik sinir sistemini baskılayarak katabolik süreci yavaşlattığı düşünülmüştür (Ohta 2016). Bu nedenle, sempatik aktivitenin negatif bir düzenleyicisi olabilen neudesin obezite ve obeziteye bağlı metabolik işlev bozukluklarının gelişiminin yeni bir düzenleyicisi olarak kabul edilebilmektedir (Ohta ve ark. 2015).

Bugüne kadar neudesin hakkında sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu veriler altında neudesinin obezite tedavisinde kullanılma potansiyeli olan bir molekül olabileceği tahmin edilmektedir. Bu çalışmanın amacı obez adolesan grupta, dolaşımdaki serum neudesin düzeylerinin ölçülmesi bu düzeylerin obezite ve obeziteye bağlı gelişen diğer faktörler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu yeni biyobelirtecin obezite ve obeziteye bağlı gelişen bozukluklarda hedef bir biomarker olabileceğini gösterebilmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çocukluk Obezitesi ve Tanımı

Obez veya şişman, iyi beslenmiş anlamına gelmektedir (Ergül ve Kalkım 2011). Obezite kelimesinin temeli ise Latince ‘obesus’ kelimesine dayanmaktadır (Hankey 2018). Dünya Sağlık Örgütü obezite ve fazla kiloyu, vücutta sağlık yönünden risk oluşturacak ölçüde normale kıyasla daha fazla yağ birikimi olarak tanımlamaktadır (DSÖ 2019). Ülkemizde Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği (ÇEDD) obeziteyi, “vücuttaki yağ miktarının artması kişinin harcadığından fazla enerji alması” olarak tanımlarken, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) ise aşırı kilo şeklinde tanımlanmaktadır (ÇEDD 2017, TEMĐ 2019).

Vücutta yağ birikiminin asıl nedeni besinlerden alınan enerjinin harcanan enerji miktarına göre daha fazla olmasıdır. Vücutta biriken bu yağ hastalık derecesinde değişime neden olup bu durumun ise tedavisi sağlık açısından önemlidir (Cinti 2018). Çocuk ve adolesanlarda obezitenin tespitinde; yetişkinlerdeki gibi vücut ağırlığının kilogram (kg), boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) ( $\text{kg/m}^2$ ) ölçümü kullanılır. Farklı şekilde çocuklarda belirtilen persentil kavramı (yaş grubu aynı olan 100 kişi arasındaki sıralaması) kullanılır. Persentil değerlerinde  $\text{VKİ} > \% 95$  adolesanlar obez kabul edilmektedir (TEMĐ 2019). Ülkemize ait cinsiyete göre çocuk ve adolesanlar için oluşturulmuş VKİ persentil eğrileri bulunmaktadır (Neyzi ve ark. 2008).

Çalışmalar, obez adolesanların %80’inin, obez çocukların 1/3’nün erişkin yaşa geldiklerinde obez oldukları belirtilmektedir (Simmonds ve ark. 2016). Diğer taraftan, ileri yaşlardaki obezite hastalarının %30’nun başlangıcının çocukluk dönemine dayandığı bilinmektedir (Alemzadeh ve Lifshitz 2007). Bu sebeplere yönelik DSÖ, 2013-2020 yıllarını kapsayan süreçte obeziteyi engellemek ve kontrol altında tutmak için küresel strateji planı hazırlamıştır (DSÖ 2014). Ülkemizde ise Haziran 2012 tarihinde “Obezite Mücadele Hareketi” kampanyası başlatılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010-2014).

## 2.2. Epidemiyoloji

Obezite, artık günümüzde gelişmekte olan ülkelerde de görülme oranı yükselmektedir ve en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmektedir (DSÖ 2019). Dünyanın farklı bölgeleri ile ülkemizde çocuk ve adolesanların gelişim ve obeziteye eğilim durumlarını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda VKİ yüzdeler ve farklı antropometrik özellikler ile ilgili standart tablolar oluşturularak çocuk ve adolesanların hem fiziksel olarak gelişimlerini hemde obeziteye eğilim durumlarıyla ilgili yorumlarda bulunmaktadır (Akkuş 2010, Balcı ve ark. 2009, DSÖ 2019).

### 2.2.1. Dünya’da Çocukluk Obezitesi Epidemiyolojisi

Çocukluk obezitesi, özellikle geliri düşük ülke ve orta düzeyindeki ülkelerin kentsel bölgelerini etkilemektedir. Yıl 2016 itibari ile dünya çapında Asya’da ~21 milyon ve Afrika’da ~10 milyondan fazlası, 5 yaşın altında 41 milyon kilolu çocuk olduğu düşünülmektedir (DSÖ 2019). Dünya’da, 5-19 yaşlarında olan obez çocuk ve adolesan sayılarında ise, 10 katı daha fazla artış son dört yılda görülmektedir. 1975’te obez sayısı 11 milyon iken 2016’ da 124 milyon ve fazla kilolu (FK) sayısı ise 213 milyona ulaşmıştır. Genel olarak bakıldığında 2016 yılında 5 ile 19 yaş aralığındaki ~340 milyon çocuk ve adolesanın FK yada obez olduğu anlamı çıkmaktadır. Dünya çapında, sonuç olarak bakıldığında obezite görülme sıklığı 5-19 yaş aralığındaki çocuk ve adolesanlarda 1975’den 2016 yılına; %0.8’ den %6.8’ e çıkış eğrisi göstermiştir. Yaş aralığı 5 ile 19 olan çocuk ve adolesanlarda obezite, yüksek gelirli ülkelerde fazla olsa da tahminler düşük ve orta gelirli ülkelerde de obezitenin hızlı bir şekilde yükseleceğini ortaya koymaktadır (DSÖ 2018). Bazı bölgelere göre obezite prevalanslarını Dünya Obezite Federasyonu (DOF) Kasım 2018’ de göstermiştir (Tablo 2.1) (World Obesity 2019).

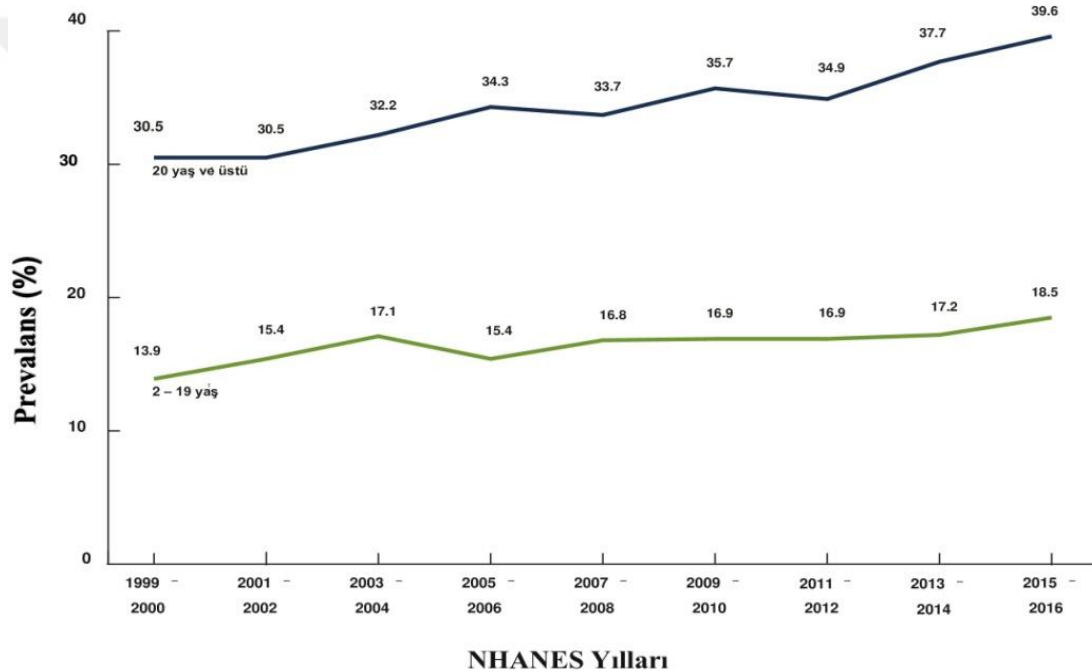
**Tablo 2.1:** Dünya Sağlık Örgütü bölgelerinde fazla kilolu ve obezite sıklığı (World Obesity 2019).

DSÖ Bölgesi	Cinsiyet	5-9 yaşları			10-13 yaşları		
		FK	Obez	Toplam	FK	Obez	Toplam
		%	%	%	%	%	%
Afrika	Erkek	3	1,1	4,1	3,5	1	4,5
	Kız	3,7	1,2	4,9	4,3	1,2	5,5
Amerika	Erkek	16,2	7,2	23,4	20,4	9	29,4
	Kız	15,1	7,4	22,6	18,6	10,1	28,7
Doğu Akdeniz	Erkek	10	7,4	17,4	10,5	5,3	15,8
	Kız	10,7	11,1	21,9	12,5	3,6	16,1
Avrupa	Erkek	15,3	6	21,3	17,5	4	21,5
	Kız	17,4	5,8	23,3	15,6	3,4	19
Kuzey Denizi	Erkek	6,5	1,1	7,5	17,7	4,2	21,9
	Kız	3,7	0	3,7	11,3	0	11,3
Batı Pasifik*	Erkek	6,7	3,2	9,9	5,7	1,5	7,2
	Kız	5,5	1,8	7,3	4,5	0,9	5,4
Batı Pasifik**	Erkek	14,9	12,3	27,2	13,5	4,3	17,8
	Kız	14,8	6,9	21,7	12,5	3	15,5

\* Çin dahil, \*\* Çin hariç (yoğun nüfusundan dolayı Çin’de sağlıklı veri sağlanması için)

Afrika ve Batı Pasifik (Çin’ in dahil edildiği) grubunda oranlar düşük iken Amerika (Amerika Kıtası ülkeleri) ve Avrupa grubunda bu oranlar yüksek görülmektedir. Yaş aralığı 5, 9 için Batı Pasifik (Çin’ in dahil edilmediği) grubu da diğerlerine kıyasla daha yüksektir (Tablo 2.1). Avrupa’daki okula giden çocuklarda FK olma hali en yüksek ülkeler Portekiz (7, 9 yaş arasında %32) ve İspanya (6, 9 yaş arasında %35), en düşük olan ülkeler ise Fransa (7, 9 yaş arasında %18), Slovakya (7, 9 yaş arasında %15), İzlanda (9 yaşta %18), İsviçre (6, 9 yaş arasında %18) olarak bulunmuştur (Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2019).

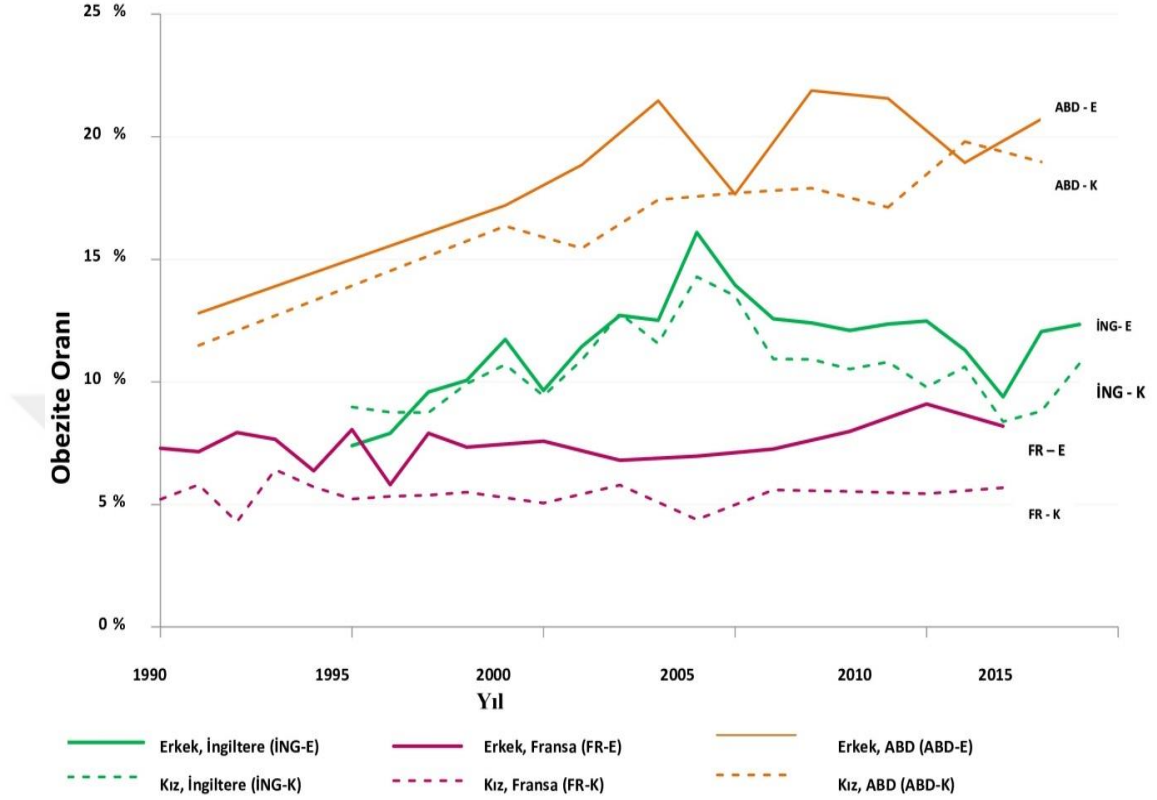
Amerika Birleşik Devletleri (ABD) obezite ile mücadelenin en fazla olduğu ülkelerin başında gelmektedir ve son 40 yılda ülkede obezite prevalansı %300 artmıştır. Yıl 2009-2010 arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) 2 ve 19 yaş aralığındaki çocuk ve adolesanların obez dahil %32' sinin FK ve obez çocuk oranının ise %17 olduğunu tespit etmiştir. Yıl 2015 ve 2016 NHANES çalışmasının sonuçlarına göre ABD' de obezite prevalansı; 6 ve 11 yaş grubu çocuklarda %18,4 olarak raporlanmıştır. Rapora göre, ülkedeki obezite prevalansındaki yükseliş belirgin şekilde görülmektedir (Şekil 2.1) (Hales ve ark. 2017).



**Şekil 2.1:** Amerika'da yıllara göre obezite değişimleri (Hales ve ark. 2017).

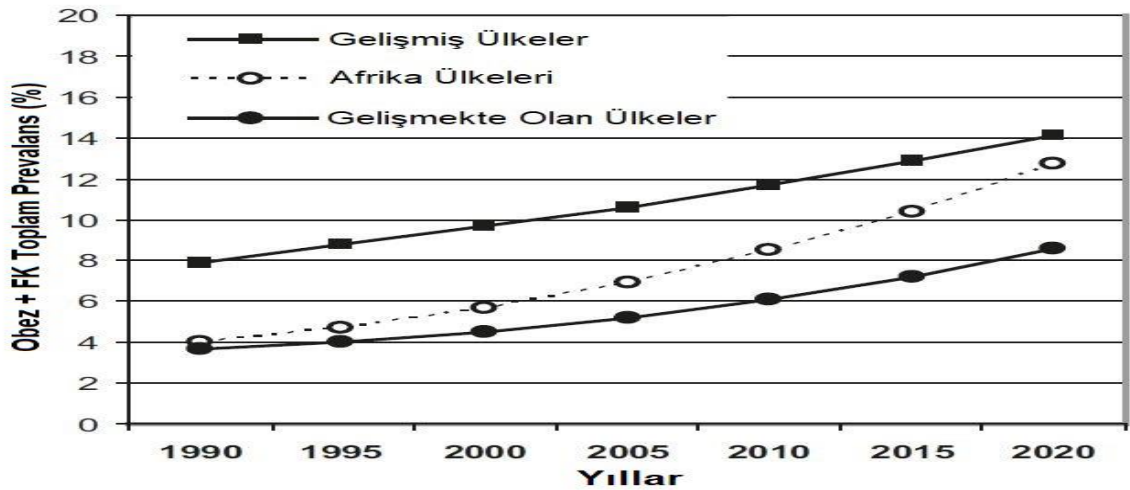
Çalışmanın (NHANES) sonuçlarına göre yapılan çıkarımlar, 2030 'da birçok eyalette erişkin obezite prevalansının %50'ye yükseleceğini tahmin edilmektedir. Bunun yanında Avrupa'da benzer yükseliş söz konusu olup mevcut eğilimler devam ederse 2025 yılında tüm dünyada çocuk ve adolesanların 70 milyonunun FK yada obez olacağı düşünülmektedir (TEMD 2019).

Yıl 2017’de Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)’nün obezite raporunda 3-17 yaş arasındaki çocuk ve adolesanların İngiltere, Fransa ve ABD ülkelerindeki obezite eğilimlerini Şekil 2.2’ de gösterilmiştir (OECD 2019).



**Şekil 2.2:** Amerika, İngiltere, Fransa’da 3-17 yaş gruplarında cinsiyete göre obezite yüzdelerinin gösterimi (OECD 2019).

Onis ve arkadaşların (2007, 2010) çalışması bazında Lakshman ve arkadaşlarının (Lakshman ve ark. 2012), güncellediği grafikte 1990 ile 2010 yılları aralığındaki eğilimler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki 5 yaş ve altı çocuklarda VKİ sıklığında 2010’dan 2020’ye sürekli bir yükseliş düşünülmektedir (Şekil 2.3).



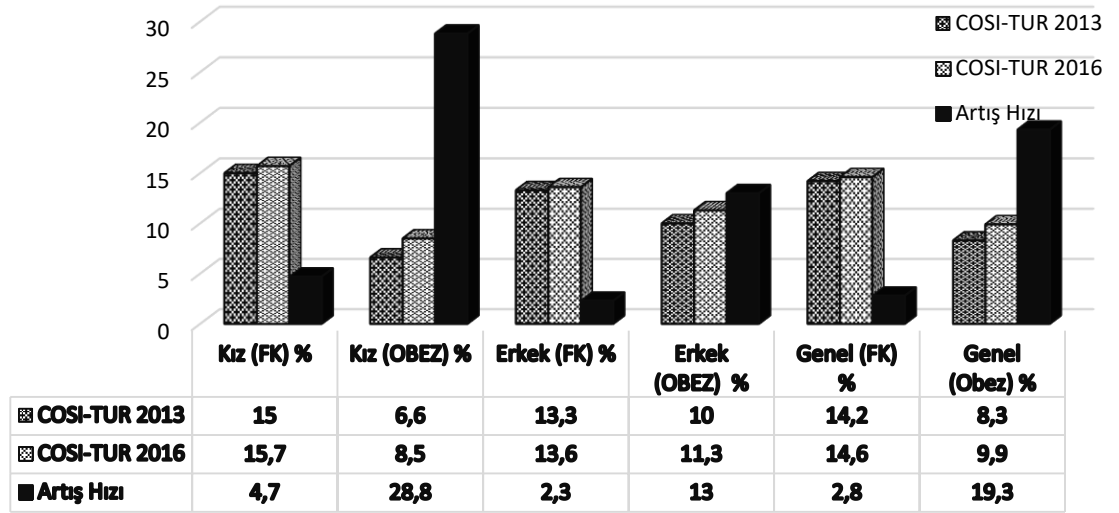
**Şekil 2.3:** Yaşları 5 ve altı çocuklarda küresel prevalans (Lakshman ve ark. 2012).

### 2.2.2. Türkiye’de Çocukluk Obezitesi Epidemiyolojisi

Ülkemizde çocukluk yaş dönemine ilişkin Neyzi ve ark. VKİ referans değerlerini oluşturmuştur (Neyzi ve ark. 2008). Bu değerler yapılacak olan çalışmalar için karşılaştırma imkânı sağlamıştır. Türkiye Sağlık Bakanlığı’nın yaptığı önemli çalışmalar; Türkiye’de Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırma Girişimi (COSI), Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) ve Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları (TBSA)’dır.

Yaş grubu 6-10 olan çocuklarda TOÇBİ-2009 (T.C. Sağlık Bakanlığı 2014) araştırması ve TOÇBİ-2011 (T.C. Sağlık Bakanlığı 2011) raporunda %6.5 obez ve %14.3 FK olarak saptanmıştır. Yaş grubu 6-18 çocukların Türkiye genelinde TBSA 2010 (T.C. Sağlık Bakanlığı 2014) sonuçlarına göre %8.2’si obez, %14.3’ü FK’dur. Yaş aralığı 0-5 çocukların ise %8,5’i obez %17,9’u FK olarak belirlenmiştir (Alpcan ve Durmaz 2015). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan (2013) Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR) 67 ilde, 216 okulda 7-8 yaşlarındaki, 5100 öğrenciye erişerek yapılmıştır. COSI-TUR 2013 çalışmasında çocukların toplam prevalansı %22.5’dir (obez %8.3,FK %14.2) (T.C. Sağlık Bakanlığı 2014) COSI-TUR 2016 (T.C. Sağlık Bakanlığı 2017) araştırmasında ise 7-8 yaş aralığındaki çocukların VKİ-Z skoruna göre oranı %9.9’u obez, %14.6’sı FK toplamda %24.5 olarak saptanmıştır. Yıl 2013 ile 2016 oranları Şekil 2.4’de

verilmektedir ve bu oranlar kıyaslandığında artışlar ve özellikle kızlardaki artış ayrıca fark edilmektedir (Şekil 2.4). Bölge bazında ise en yüksek obez yüzdesi Ege Bölgesi (%15,9) sahip iken Güneydoğu Anadolu (%4,5) en düşük değerdedir (TEMĐ 2019).



Şekil 2.4: Yıl 2013 ve 2016'da yapılan araştırma analizleri (TEMĐ 2019).

Türkiye'de çeşitli bölge ve farklı yaş gruplarını kapsayan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Tablo 2.2). Çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının bu çalışmalara yönelik son yıllarda %10'un üzerine çıktığını görülmektedir (TEMĐ 2019).

**Tablo 2.2:** Adolesanlarda Türkiye genelinde gerçekleştirilen obezite çalışmaları (TEMMD 2019).

<b>Çalışma/ Yazar</b>	<b>Yapıldığı Yer/Yıl</b>	<b>Katılımcı Sayısı/Yaş Grubu</b>	<b>Obezite Prevalansı (%)</b>
Kanbur ve ark.	Ankara/1999-2000	6462/9-16 yaş	Genel: 2,3
Soylu ve ark.	İzmir/2000	1024(K:511, E:513)/ort. yaş 10,1	Genel: 1,3
Atamtürk ve ark.	Ankara/2009	891(K:446,E:445)/7-14 yaş	(K: 2,3/E: 1,5)
Süzek ve ark.	Muğla/2010	1170(K:564,E:606)/6-15 yaş	Genel: 7,1(K:6,6 / E:7,6)
Kara ve ark.	Güneydoğu	1912(K:872,E:1040)/7-16 yaş	(K:3,3/E:3,3)
Türkiye Beslenme ve Sağlık Araş. (TBSA)	81 il, 600 merkez/2010	2567/0-5 yaş 1138/6-18 yaş	Genel: 8,5(K:6,8/E:10,1) Genel: 8,2(K:7,3/E:9,1)
Ercan ve ark	Ankara/2010-2011	8848/11-18 yaş	Genel: 7,7(K: 8,4/E: 7,0)
Aksoydan ve ark	Kocaeli/2011	319/ilkokul çağı	Genel: 4,1
Metinoğlu ve ark.	Kastamonu/2012	480/10-12 yaş	Genel: 1,3
Muslu ve ark.	Aydın/2012	2331(K:1101,E:1230)/7-15 yaş	K:13,7/E:21,5
Altuncan ve ark.	Karaman/2013	26025/6-19 yaş	Genel: 7,9 (K: 6,1 / E: 9,3)
Önsuz ve ark.	Sakarya/2015	2166/6-15 yaş	Genel: 18,0
Gökler ve ark.	Eskişehir/2015	3918/lise	Kırsal: 7,9 / Kentsel: 11,3

### 2.3. Etiyoloji

Alınan ve harcanan kalori arasındaki dengenin bozulması ile çocuklarda ve adolesanlarda riskli genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle birlikte etkileşim sonucu obezite ve fazla kilo oluşumu görülmektedir (Goodarzi 2018).

#### 2.3.1. Genetik Faktörler

Obezite ile genetik faktörlerin ilişkisini açıklayabilmek için aile, ikiz, evlatlık ve gen çalışmaları yapılmıştır (Ateş ve Karakuş 2015). Yapılan ikizlerdeki çalışmalar obezitede genetik yatkınlığı doğrulamaktadır. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğer ikizin obez ihtimali, iki kat dizigot ikizlere kıyasla fazladır. Monozigot ikizlerde VKİ değerleri çok yakındır ve bu durum kilo alımında veya obezite gelişimde genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Vücut kitle indeksi ve yağ dağılımı, evlat edinilen çocuk ve adolesanların öz ebeveynleri ile çok daha fazla paralellik göstermektedir. Obezite fenotipine neden olan genleri



belirleyebilmek için çalışmalar yapılmış ve obezite ile ilişkili yaklaşık 140'ın üzerinde gen tanımlanmıştır. Bu genler kilo artışına neden olacak uygun koşullar sağlandığında diğer insanlara kıyasla kilo alma riskinin çok daha fazla arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Alpcan ve Durmaz 2015). En önemli ve sık görülen tek gen mutasyonları leptin, leptin reseptör ve melanokortin-4 reseptör gen mutasyonlarıdır (Tunçbilek 2005). Leptin yağ ve karbonhidrat metabolizmasından sorumludur etkisi ise hipotalamus üzerinde iştahı baskılamaktır ( Zhang ve ark.1994). Açlıkta leptin seviyesi azalırken, aşırı gıda alımı sonrasında leptin seviyesinde artış olmaktadır (Ratke ve ark. 2010, Danese ve ark. 2014). Ayrıca vücuttaki yağ dokusu miktarına göre de leptin miktarı ayarlanmaktadır. Leptin üretiminde azalma veya leptin reseptörlerinde direnç olduğunda leptin bağımlı obeziteden söz edilmektedir (Hekimoğlu 2006). Aile ebeveynlerinin obez olması çocuk ve adolesanlar için risk faktörü oluşturmaktadır. İki ebeveynin de obez olması çocuk ve adölesalarda obezite riskini %80, sadece birinin obez olması ise %40 yapar. Bu risk sağlıklı anne babaların çocuklarında ise %7'tir (Mühlig ve ark. 2014).

### **2.3.2. Çevresel Faktörler**

Çocuk ve adolesanlarda çevresel faktörlerin etkisi son derece önemlidir.

#### **2.3.2.1. Yaş**

Obezite gelişiminde yaşamın ilk 6.-12. ayı, 5-7 yaş arası ve adolesan dönem çok önemlidir. Bebeklerin doğduktan sonra 6 ay içerisinde obez olanlarının 5 yıl içerisinde obez olacağını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Vücut kitle indeksi değerleri ikinci yıldan itibaren beşinci yıla kadar düşmekte, altıncı yıldan itibaren yükselmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin göstergesi olarak kabul edilen bu artış yağlanmanın tekrarlandığı dönem olarak tanımlanmaktadır (Bulletin 2013). Obezitenin 5 ve 15 yaşından önce gelişmesi, erişkin dönemde risk oluşturmaktadır (Lobsteinve ark. 2004). Bebeklik döneminde başlayan obezite, yaş ilerledikçe düzelerken adolesan ve çocukluk dönemde başlayan obezite ise erişkin dönemde de devam edebilmektedir (Bulletin 2013).

### 2.3.2.2. Cinsiyet

Obezitenin başlama riski ve devamlılığı kızlarda, erkek adolesanlardan daha fazladır (Gözü 2007). Aynı zamanda çalışmalarda, bu durumun ülkelere göre farklılık gösterdiği de mevcuttur (Süzek 2005). Erkekler daha fazla enerji tüketmekte ve bu farklılık 2 yaşından itibaren net bir şekilde görülmektedir. Adolesan döneminde bu farklılık erkeklerde kas kütesinin, kızlarda da yağ kütesinin artışı ile ön plana çıkmaktadır. Yaş aralığı 7-11 kızlarda şişmanlık olgusu erkeklere göre daha fazla oranda görülmektedir. Östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi ise bu durumun nedeni olmaktadır (Durukan 2001).

### 2.3.2.3. Beslenme Alışkanlıkları

Çocuk ve adolesanlarda obezite dengesiz ve bilinçsiz beslenme sonucunda meydana gelmektedir. Hızlı ve fazla yeme davranışı obezite gelişimindeki en önemli faktördür. Çocuk ve adolesanların beslenme alışkanlıkları bebeklik dönemindeki beslenme şeklinin bir göstergesidir (Mendes ve ark. 2011). Günümüzde, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmakta ve bireylerin beslenmesinde yağdan, sukrozdan, sodyumdan zengin gıdaların tüketimi ise giderek artmaktadır. Problemin, beslenmede karbonhidrat ve yağ tüketiminin dengesizliği ve yanlış beslenme olduğu düşünülmektedir. Modern yaşamın alışkanlıkları haline gelen, yağ ve kalori yoğunluğu yüksek olan besinlerin tüketilmesi obezitenin artmasında bir risk faktörüdür (Günöz ve ark. 2003).

### 2.3.2.4. Azalmış fiziksel aktivite

Çocukluk ve adolesan dönemde azalmış fiziksel aktivite ve sedanter yaşam şekli obezitenin oluşumunu sağlayan nedenlerdir (Öztora ve ark. 2006). Apartmanlarda yaşama, asansör kullanımı, okula servis ile gitme, uzun süren ders çalışma saatleri, uzaktan kumandalı cihazlar, bilgisayar başında geçirilen vakitler çocukların hareketlerini kısıtladığını göstermektedir. Fiziksel faaliyetlerin azlığı obeziteye sebep olurken obezitenin etkisi olarak da fiziksel faaliyetler

kısıtlanmaktadır. Bu durum döngü halinde gerçekleşmektedir (Kar ve ark. 2014, Livingstone 2000).

### **2.3.2.5. Sosyo- Ekonomik Durum**

Obezite gelişmiş ülkelerde, sosyoekonomik durumu düşük bölgelerde gelişmekte olan ülkelerde ise daha zengin bölgelerde sık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Mendes ve ark. 2011). Toplumların refah düzeyindeki iyileşme ile birlikte gıdaların dikkat çekici şekilde olması, iyi şekilde pazarlanması, eskiye göre uygun fiyatlı olması, süper marketlerin varlığı, telefon ve internet aracılığı ile alışveriş yapılması gibi sebeplerle tüketim artmıştır. Yüksek gelirli ülkelerde, dış ortamlarda gerçekleşen gıda alımı ve atıştırma, artan porsiyon büyüklükleri aşırı beslenmeye sebep olup obezite oluşumu gerçekleşmektedir ( Popkin 2006).

### **2.3.2.6. Psikolojik Faktörler**

Aile içindeki olumsuz ilişkiler, ev ortamının huzursuz olması; çocukların ruh sağlığını olumsuz etkileyerek onları aşırı şekilde yemeğe yönelmelerine sebep olmaktadır (Mendes ve ark. 2011). Bu durum çocuk ve adolesanların eğitim alanında başarılarını negatif yönde etkileyerek, arkadaşları ile iletişim kurmama, sosyalleşememe, içe kapanıklık gibi psikolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olur (Güler ve ark. 2009, Günöz ve ark. 2003). Bazı çocuk ve adolesanlarda aşırı iştahsızlık, bazılarında ise fazla yeme şekli psikolojik sorunlara tepki olarak görülmektedir (Parlak ve Çetinkaya 2007). Bu etkenler çocuk ve adolesanlarda obezitenin artmasında etkilidir (Güler ve ark. 2009, Günöz ve ark. 2003)

### **2.3.2.7. Hormonal ve Metabolik Nedenler**

Genetik sendromlar, hipotalamik bozukluklar, endokrinolojik bozukluklar obeziteye yol açmaktadır (Bjorntorp 2002). Bu sendrom ve bozukluklar Tablo 2.3' de gösterilmektedir.

Nörolojik hastalıkların eşlik ettiği birçok sendromik obezite belirtilmiştir. Alström Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Cohen Sendromu, Down Sendromu

genetik sendromlardan bazılarıdır ve obezite ile ilişkilidir (Schwarz 2013). Radyoterapi sonucu hipotalamusun hasarı, travması, tümörü oluşabilmektedir. Bu durumda iştah merkezi etkilenecek genellikle obezite görülür. Yenidoğan ve çocukluk döneminin hipotiroidide en öne çıkan bulguları seksüel gelişimin geri kalması, zeka geriliği ve büyüme geriliğidir. Erken dönemde etkisi görülmezken erişkin dönemde obeziteye etkisi kilo alımı ile görülmektedir. Büyüme hormonunun enerji tüketimini ve yağ yıkımını arttırıcı etkileri nedeniyle eksikliğinde vücut yağ miktarında artma görülmektedir. Vücut yağ oranının artmasıyla birlikte plazma leptin seviyesi de artmaktadır (Hekimoğlu 2006). Leptin hormonunun etkisi ise miktarı arttıkça enerji alımı azalmakta, enerji harcaması artmaktadır. Böylece leptin eksikliği yeme isteğini arttırarak, obezite ile diyabet oluşumuna neden olmaktadır. Ghrelin hormonu diğer ismiyle açlık hormonu mideden salgınır, beyinde yeme isteğini artırır, ısı üretimini baskılayarak enerji yakımını azaltır. Açlık durumunda yüksek olan ghrelin seviyesi yemek yeme ile azalmaktadır (Pekkolay 2018). Polikistik over sendromu ergenlik döneminde başlayarak hiperandrojenizme bağlı kıllanma, akne, düzensiz menstruasyon durumlarının gerçekleşmesine neden olur. Hastalarda oluşan hiperinsulinizm ise yağ birikiminin ve vücut ağırlığının artmasına neden olmaktadır (Bjorntorp 2002). Günlük beslenme ve çevresel etkilerle, denge içinde olan mikroorganizmalar (bakteri, virüs, mantar) değişim gösterirler. Yapılan çalışmalarda obezite ve komplikasyonlarının bu mikroorganizmaların oluşturduğu intestinal mikrobiyota değişimi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Ridaura ve ark. 2013, Arslan 2014). Aşırı beslenme ile bağırsak mikrobiyota içeriği değişir sonucunda da inflamatuvar olaylar tetiklenerek vücut yağ deposu artmaktadır (Delzenne ve Cani 2011). Bu durumun da obezite oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir (Arslan 2014).

### **2.3.2.8. İlaçlar**

Obezite oluşumuna neden olabilen ilaçlar glukokortikoidler, trisiklik antidepressanlar, antitiroid ilaçlar, östrojen, lityum, progesteron, fenotiyazin ve siproheptadinlerdir. İlaç kullanımının negatif etkilerinden biri olan obezite, çoğunlukla anlaşılmaz (Bjorntorp 2002).

## 2.4. Sınıflandırma

Obezite etiyojolojiye göre, basit obezite (ekzojen obezite); başlangıç olarak nedeni tüketilen enerjiden daha fazla enerji alınmasıdır ve %95'i bu gruba dahildir. Bu obezite türünün altında başka bir hastalık yoktur (Mendes ve ark 2011). Sekonder obezite (endojen obezite); nedenlerine hormonal ve metabolik bozukluklar sebep olmaktadır. Obezlerin %5'i bu gruba dahildir (Mendes ve ark 2011). Ekzojen ve endojen obezite nedenleri Tablo 2.3' de gösterilmektedir.

**Tablo 2.3:** Ekzojen ve endojen obezite nedenleri (Raine ve ark 2001).

---

### Ekzojen Obezite

---

- Genetik faktörler
  - Cinsiyet
  - Yaş
  - Psikolojik faktörler
  - Azalmış fiziksel aktivite
  - Sosyo-ekonomik durum
  - Beslenme alışkanlıkları
- 

### Endojen Obezite

---

- **Genetik Sendromlar**

Alström Sendromu, Down Sendromu, Carpenter, Sendromu, Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Beckwith-Wideman Sendromu, Cohen Sendromu

- **Hipotalamik Bozukluklar**

Tümörler, Fröhlich Sendromu, Travma, Enfeksiyon İnfiltrasyon

- **Endokrinolojik Bozukluklar**

Turner Sendromu, Cushing Sendromu, Hipogonadal Sendromlar, Hiperinsülinizm, Hipotiroidi, Psödohipoparatiroidizm, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu Büyüme hormonu eksikliği

- **İlaçlar**

Antitiroid ilaçlar, Glukokortikoidler, Progesterone, Siproheptadin, Fenotiazin, Trisiklik antidepressanlar, Sodyum valproat, Östrojen, Lityum

---

## 2.5. Obeziteyi Belirlemede Kullanılan Yöntemler

Vücutta hem yağ dokusunun hem yağsız dokunun oranlarının belirtilmesine yöneliktir. Direkt ve indirekt yöntemler bulunmaktadır (Yılmaz 2018).

### 2.5.1. Vücut Yağının Direkt Ölçümü

Antropometrik olmayan, vücuttaki yağ miktarının direkt ölçen yöntemler şunlardır (Moreno ve ark. 2011).

1. **Biyoelektrik empedans analizi:** Yöntemin temel prensibi yağ doku ile yağsız kas kütlesi arasındaki iletkenlik farkıdır. Vücut sıvılarının yağsız kas kütlesinde daha fazla elektrik iletkenliğinden yararlanılarak vücut su miktarı, vücut kas kütlesi hemde vücut yağ kütlesi bu yöntem ile belirlenir (Wabitsch 2000).
2. **Vücut dansitesinin hesaplanması:** Yöntem “su içindeki ağırlık kaybı, kütle hacmine eşittir” prensibi ile vücut yoğunluğunun ölçülmesine dayanır. Hassas bir yöntem olup özellikle çocukları suya daldırmanın zor olması bu yöntemin dezavantajıdır. Kullanılan yöntemler içerisinde ‘Altın Standart’ kabul edilir (Wabitsch 2000, Mendez ve Lukaski 1981)
3. **Total vücut suyu ölçümü:** Prensibi yağ dokunun içinde su bulunmamasına dayanmaktadır. Vücutta yağsız dokuda ~%73,2 oranında su var olması nedeniyle total vücut suyu 0,732 ile çarpılarak yağsız vücut kütlesi elde edilir. Bireyin vücut ağırlığından yağsız vücut kütlesi çıkarılarak vücut yağ dokusu hesaplanmış olur (Atar 2005). Yöntemde radyoaktif madde kullanıldığından çocuklar için önerilmemektedir. Dezavantajı ise cinsiyete göre farklılık göstermesidir (Atar 2005).
4. **Toplam vücut potasyum ( $K^{40}$ ) ölçülmesi:** Vücuttaki potasyum yağsız dokuda bulunmaktadır. Bu bilgiye dayanarak vücuttaki  $K^{40}$  ölçülür sonrasında total ağırlıktan yağsız vücut kütlesi çıkarılarak vücut yağ kütlesi belirlenir. Fazla tercih edilen bir yöntem değildir (Lukaski 1987, Wabitsch 2000).

5. **Dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) :** Kemiksiz ve yağsız yumuşak dokunun fazla olduğu vücut bölgelerinde x-ışınları ile ölçüm yapılmaktadır. Böylece vücudun toplam ve bölgesel olarak yağ miktarı hesaplanır. Radyasyon dozu düşük olduğundan çocuklar ve bebeklerde kullanımı uygundur (Çıtak Akbulut ve ark.2007, Moreno ve ark 2011).
6. **Total Vücut Geçirgenliği (TOBEC):** Yöntemin prensibi vücuttaki yağ doku ile suyun elektromanyetik alanda farklı cevaplar vermesine dayanmaktadır. Yağlı dokuya göre elektrik enerjisi yağsız dokuda daha iyi iletilmektedir ve buradan yola çıkarak vücut yağının ölçümüne olanak sağlanmış olur. Gerekli malzemelerin maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır (Van der Kooy ve Seidell 1993, Wabitsch 2000).
7. **Görüntüleme yöntemleri:** MR, iç organlara ait yağ dokusu görüntüler iken, tomografi ise kemik doku, yağlı ve yağsız dokunun ayrımını yapabilen bir işlemdir (Moreno ve ark 2011).

Bu yöntemler vücuttaki yağının direkt bir şekilde ölçümüne imkan sağlamış fakat yaygın olarak klinik uygulamaya girememiş ve çalışmalarla sınırlı kalmıştır. Obezite birçok kişide görülen bir problem olduğu için uygulanan metodun, güvenilir, kolay tekrarlanabilen, maliyetsiz ve ayrıca çocuk ve adolesanlar için uygun olması gereklidir. Bu amaçla vücut yağı hakkında fikir veren indirekt yöntemler geliştirilmiştir (Moreno ve ark. 2011).

### 2.5.2. Vücut Yağın İndirekt Ölçümü

Antropometrik, vücuttaki yağ miktarının dolaylı ölçümünde kullanılan yöntemler şunlardır (Moreno ve ark. 2011).

### 2.5.2.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Vücut kitle indeksi, vücut yağ miktarının göstergesi olup, basit ve kullanışlı indeks olarak kabul edilmektedir. Obeziteyi belirlemek için DSÖ'nün obezite kriterleri esas alınarak VKİ kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine oranlanması ile elde edilen bir değerdir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Ağırlık (kilogram)

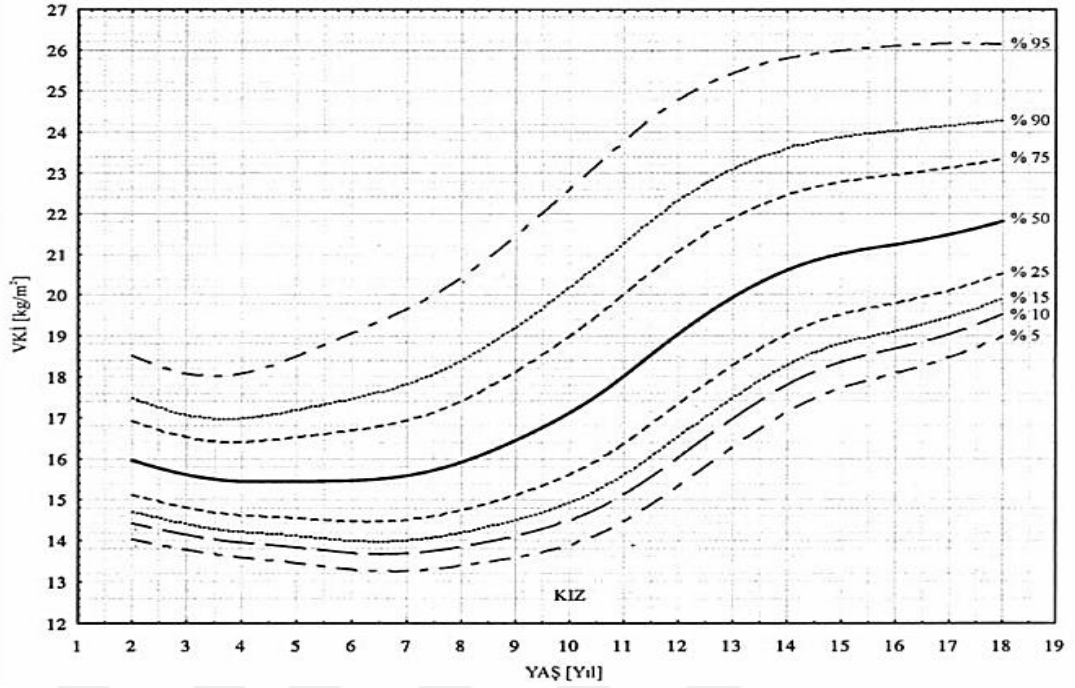
VKİ= -----

(Boy (metre))<sup>2</sup>

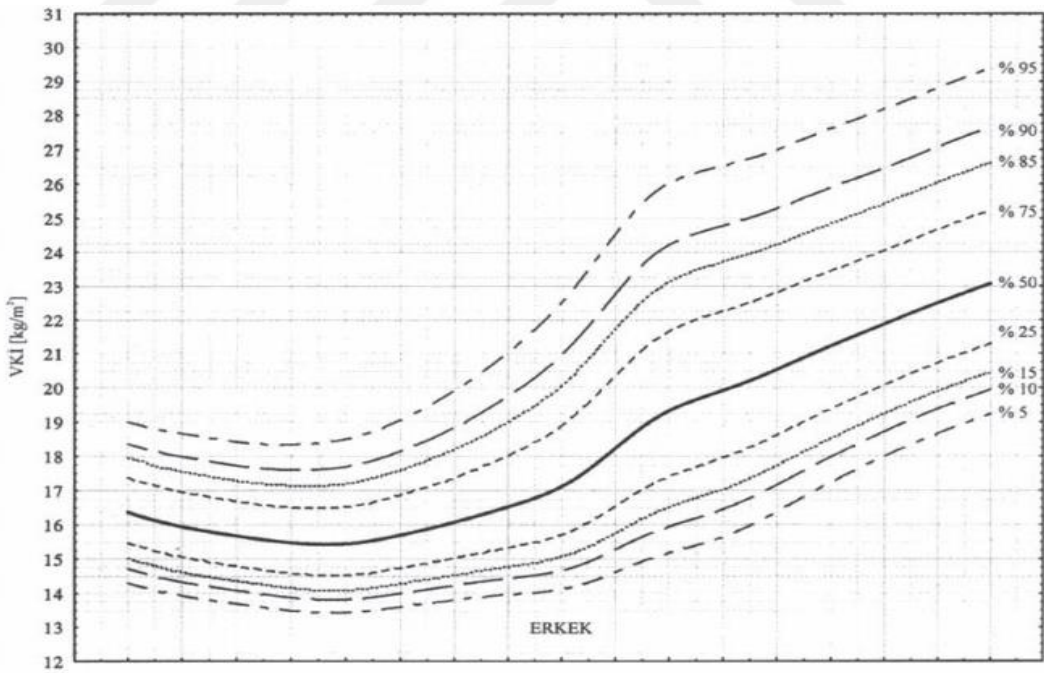
Erişkinlerde obeziteyi sınıflandırmak için en sık kullanılan yöntem VKİ, çocuk ve adolesanlarda da kullanılmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda hesaplanan VKİ değerleri, yaş ve cinsiyete göre persentil eğrileri yada Z-skoru değerleri ile karşılaştırılır. Her toplumun kendine özgü persentil eğrileri bulunmaktadır (Şekil 2.5 ve Şekil 2.6) (Neyzi ve ark. 2008). Vücut kitle indeksi değerinin hesaplanmasında çocuk ve adolesanların kilosu, boyuna yaşına ve cinsiyetine göre büyüme ve gelişme grafikleri takibi ile belirlenmektedir. Persentil eğrilerinde yaşların yüzdesel dağılım değeri belirtilmektedir. Alt ve üst limit çoğunlukla 3. ve 97. çizgiler olarak kabul edilmiştir. çocuk ve adolesanlardaki VKİ'ne göre antropometrik değerlendirme Tablo 2.4'de gösterilmiştir (TEMD 2019).

Z-skor ise, bir kişide ölçülmüş değerlerin, toplumun alışılmış ortalama değerlerinden sapmasının derecesini göstermektedir. Standart sapma skoru (SDS) Z-skor için diğer bir anlamdır. Yaşa göre ağırlık ve uzunlukta elde edilen değerlerin ortalamaların içinde olması herhangi bir çocukta Z-skor değeri "0" anlamına gelmektedir. Normal üst ve alt sınırlar olarak +2SD ve -2SD arası değerler kabul edilmektedir (TEMD 2019).





**Şekil 2.5:** Türk kız adolesanlar için kullanılabilir vücut kitle indeksi persentil değerleri (Neyzi ve ark.2008).



**Şekil 2.6:** Türk erkek adolesanlar için kullanılabilir vücut kitle indeksi persentil değerleri (Neyzi ve ark. 2008).

**Tablo 2.4:** Vücut kitle indesine göre andropometrik değerlendirme (TEMĐ 2019).

Gruplar	Yetişkinler (VKİ, kg/m <sup>2</sup> )	Çocuk ve Adolesanlar VKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar VKİ-persentil
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5-24,99	-2.00-1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla Kilolu	25,00-29,99	1.01-2.00 SD	≥ %85 ile <%95 arasında
Obez	≥30,00	>2.00 SD	≥ %95
Hafif Obez	30,00-34,99		95. persentile karşılık gelen VKİ'nin %100- 120'si
Orta derecede obez	35,00-39,99		95 persentile karşılık gelen VKİ'nin % 120-140'ı
Morbid obez	40,00-49,99		95 persentile karşılık gelen VKİ'nin >%140'ı
Süper obez	≥50,00		

### 2.5.2.2. Rölatif Ağırlığın (Boya Göre Ağırlık) Ölçümü

Çocuk ve adolesanların boyları dikkate alınarak, çocuğun ağırlığı ideal ağırlığı ile karşılaştırılarak obezite açısından sınıflandırılır. Her ülke kendi belirlediği standartlarını kullanarak ideal ağırlığı belirlemektedir. Cinsiyet ve yaşa göre hazırlanmış vücut ağırlığını ve boy uzunluklarını gösteren standart tablolardan faydalanarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur (Neyzi ve ark.2008). Boyunun 50 persentil olduğu yaşın, 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun olması gereken ağırlığıdır. Çocuğun kilosunun olması gereken ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplanır (Alemzadeh ve Lifshitz 2007, Slyper 2004).

Çocuğun kilosu (kg)

Rölatif Ağırlık (RA) = ----- x 100

Olması gereken ağırlık (kg)

(Boya göre 50.persentil ağırlık)

Rölatif ağırlık yıllarca obezitenin epidemiyolojik çalışmalarında kullanılmasına rağmen Harrison ve ark. 1953-1985 yıllarında yaptığı bir çalışmada, yağ dokudaki artışı belirleyememesi sebebiyle ve ayrıca kemik-kas yapısı gelişmiş çocuklarda yanlış obez sınıflandırması nedeniyle eski önemini kaybetmiştir (Wabitssch 2000).

### 2.5.2.3. Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Kaliper aleti ile vücutta seçilen bölgelerde cilt altı yağ dokusunun ölçümü yapılmaktadır (Kumanyika ve Brownson 2007, Moreno ve ark. 2011). Cilt kıvrımları kaliperin uçları arasında tutulur değer 'mm' olarak okunmaktadır. Çocuklarda cilt kıvrım kalınlığı sadece triceps ölçümü ile yapılmaktadır. Ölçülen değerler cinsiyete ve yaşa göre standartlarla karşılaştırılarak vücut yağı belirlenmektedir (Köksal ve ark. 2008). Bu yöntemin obez çocuklarda hatalı ölçümler yapması ve ölçüm için tecrübeli, özel eğitilmiş bireylerin gerekliliği nedeni ile kullanımı kısıtlanmıştır (Bray 2000).



Şekil 2.7: Subskapular ve triceps cilt kıvrım kalınlığı ölçümü (Hamill ve ark 1977).

#### 2.5.2.4. Bel-kalça Oranı

Bel ve kalça oranı yağ dağılımını gösteren etkili bir yöntemdir. Bel-kalça oranı için çocuk ve adolesanlarda normal ortalama değer 0,85 olarak kabul edilmektedir. Bu değerın üzeri ise özellikle glukoz, lipoprotein metabolizmasında dengesizlikler ile ilişkili obezite göstergesidir (Tremblay ve Willms 2000).

#### 2.6. Patogenezi

Obezite gelişimine genetik, epigenetik, fiziksel aktivite, çevresel ve sosyokültürel birçok faktör zemin oluşturmaktadır. Genetik veya epigenetik etmenler ile davranışsal veya sosyal etmenlerin birbirleri ile etkileşimlerinden kaynaklı enerji düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşması görülmektedir. Obezite ile ilgili genlerde epigenetik farklılıklar gıda alımını ve yağ dokusunu arttırmaktadır (TEMD 2019). Obezite-genetik ilişki, aynı çevrede yaşayarak fazla kilo alan ve sedanter yaşam biçiminde olan bireylerin bazılarında obezite oluşumu görülürken bazılarında görülmemesi şeklinde açıklanabilmektedir (Fall ve ark. 2017). 2003 yılında, Chagnon ve ark'ları çalışma yapmış ve bu çalışmada 24 kromozomda bulunan 300'den fazla genin obezite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Chagnon ve ark. 2003). Obezite gelişimi ile ilişkili bazı genler Tablo 2.5'de verilmektedir (TEMD 2019).

**Tablo 2.5:** Obezite oluşumunu etkileyen birtakım genler (TEMD 2019).

- 
- LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü)
  - ADRB3 ( $\beta$ 3-adrenerjik reseptör)
  - ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1)
  - PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1)
  - MC4R (melanokortin 4 reseptörü)
  - LCT (laktaz)
  - MTNR1B (melatonin reseptör 1 B)
  - TLR4 (toll like reseptör 4)
  - BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)
  - FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1)
  - POMC (proopiomelanokortin)
  - SH2B1 (SH2 adaptör protein 1)
  - FTO (obezite ilişkili yağ kütlesi)
- 

Obezite gelişmesini belirleyen bu genlerden bir kısmı birçok farklı tipte obezite eğilimine destek olur iken, bir kısmının da koruyucu etkisi bulunmaktadır (Atkinson 2004). Obezite gelişmesini belirleyen bu genlerin çeşitliliği ve sayıca fazla olması, obezitenin karmaşık bir genetik geçişe sahip olduğunu ve poligenik olduğu söylenebilmektedir (Sachidanandam ve ark. 2001). Obeziteye eğilim gösteren genlerin yağ depolamasını arttırıcı mekanizmaları etkilemesi ve açlık döneminde sağ kalım avantajı sağlaması genetik faktörlerin etkisini göstermektedir. Obezitenin fenotipinde görünen problemlerden biri iştah düzenlenmesini sağlayan aracı genlerde yaşanan bozukluklardır. Leptin ve leptin reseptörleri tokluk duyusunun algılanmasındaki rolleri önemli olup ilgili bozukluklar bu durumun başlangıcıdır. Yapılan çalışmalarda, farelerdeki leptin eksikliğinin morbid obeziteye neden olduğu belirtilmektedir (Dhurandhar ve Keith 2014).

Melanaokortin-4 reseptörü (MC4R), enerji düzenlenmesini kontrol eden leptin-melanokortin ekseninde anahtar rolü oynamaktadır. Bu nedenle MC4R'de gerçekleşen mutasyonların familial obeziteye sebep olduğu, az görülen işlevsel

polimorfizmlerin de obeziteye karşı koruyucu etki ile ilgili olduğu gözlenmiştir (Stutzmann ve ark. 2007, Stutzmann ve ark. 2008, Geller ve ark. 2004). Obez çocuk ve adolesanların %2-3'ünde MC4R genindeki mutasyonlar bulunmaktadır (Huvenne ve ark. 2016).

Obeziteye eğilim gösteren genlerden biri de FTO (obezite ilişkili yağ kütlesi)'dur. Yaşa bağlı olarak azalan FTO geni, glukoz ve yağ metabolizmasındaki bozuklukların beraberinde ortaya çıkmaktadır (Grunnet ve ark.2009, Wahlen ve ark. 2008). Obeziteye eğilim gösteren aday genlerin arasında ise SH2B1 (SH2 adaptör protein1) ve BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) genleri bulunmaktadır (Hinney ve ark. 2010).

Yemek yeme isteği olan iştahı, anoreksijenik (iştah azaltıcı) ve oreksijenik (iştah arttırıcı) faktörler etkilemektedir bunlar Tablo 2.6'da gösterilmektedir. Enerji alımını arttıran iştah arttırıcı faktörler iken enerji alımını azaltan ise iştah azaltıcı faktörlerdir. İştahın düzenlenmesi bireylerde merkezi sinir sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir. Hipotalamus iştah merkezinin bulunduğu yerdir ve obezitenin oluşum mekanizmasında önemli rolü bulunmaktadır. Besinle ilgili, hormonal ve nörojenik mesajları birleştirerek tokluk ve açlık sinyallerini iletir böylece enerji dengesinde merkezi bir görevde bulunmaktadır (Lusitg 2001, Raine ve ark. 2001). Hipotalamusta açlık sinyallerini alan merkez lateral iken tokluk sinyallerini alan merkez ise ventro-medialdir. Ventro-medial merkezi nedenli oluşan hipotalamusun hasarı obezite gelişimi göstermektedir ve bunun yanında sürekli yemek yeme durumu sonucu 'hipotalamik obezite' gelişebilmektedir (Lusitg 2001).

Besin alımının üzerine etkisi olan peptidler; nöropeptid Y (NPY), kolesistokinin ve ürokortindir. Bunlardan ürokortin ve kolesistokinin besin alımını azaltan NPY' de besin alımını artırır. Nöropeptid Y sentezi arkuat nukleustan, etkisi paraventriculer nukleustaki NPY5 reseptörleri üzerinden yürütülür. Nöropeptid Y sempatik aktiviteyi azaltarak, parasempatik aktiviteyi artırır ve iştahı uyarır (Babaoğlu ve Hatun 2002). Ghrelin hormonu mideden salgılanır, açlık durumunda seviyesi yüksek iken besin alımında artışı baskılanmaktadır. Bu etkiye bağlı

olmayarak ghrelin, hipotalamusta gıda alımı ve yağ depolanmasını arttıran mekanizmayı uyarmaktadır. Ghrelin düzeyleri obez bireylerde yüksek leptin ve insülin seviyelerinden dolayı düşüktür. Leptin, ob geninden (obezite geni) kodlanan ve plasenta yağ dokudan üretilen bir peptiddir. İnsan vücudunda yağ doku arttığında Leptin adipositlerden salgılanarak hipotalamusta bulunan merkezlerde inhibe söz konusudur böylece besin alımı azaltılır ve enerji tüketimi artırılır (Parks 2007, Orhan 2001, Wadden ve Stunkard 2003).

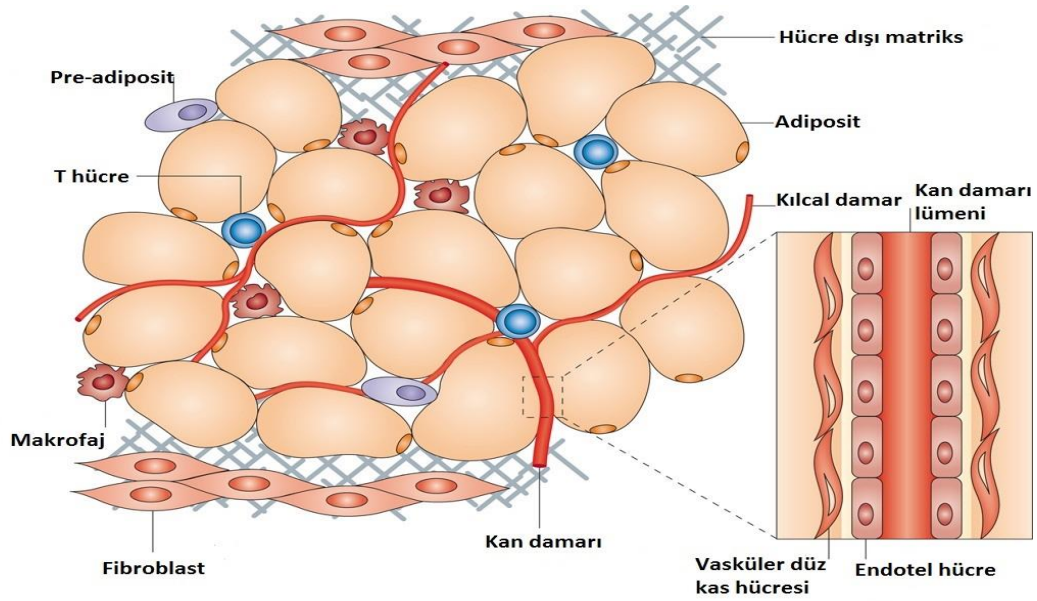
**Tablo 2.6:** Oreksijenik ve anoreksijenik faktörler (Bessesen 2001, Cinaz ve ark. 2003, Lusitg 2001).

• Oreksijenik (iştah arttırıcı)	
Glutamat	Nöropeptid Y (NPY)
Opiyatlar ( $\beta$ -endorfin, metenkefalin)	Kortizol
Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)	Melanin konsantre edici hormon (MCH)
Ghrelin	Norepinefrin $\alpha$ reseptörü
Oreksin	Noradrenalin
Galanin	Gama aminobütirik asit (GABA)
• Anoreksijenik (iştah azaltıcı)	
İnsülin	Glukagon benzeri peptit-I
Leptin	Melanokortin reseptörler
Ürokortin	Serotonin
Kolesistokinin	Dopamin
Glukagon	Nörotensin
Bombesin	Alfa melanin stimüle edici hormon (MSH)
Amilin	Adrenomedüllin
Proopiomelanokortin (POMC)	Norepinefrin $\beta$ reseptör
Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)	Kokain ve amfetamin regülated transkript (CART)
Kalsitonin geni-ilişkili peptit	

## 2.7. Adipoz Doku

Adipoz doku (yağ dokusu); fazla enerjinin trigliserid olarak depo edildiği bir dokudur. Adipoz doku, esas olarak adipositlerden ve pre-adipokinler, matur adipokinler, lenfositler, T hücreler, makrofajlar ve fibroblast hücre tiplerinden oluşmaktadır (Şekil 2.8). Bu hücre tipleri adipokin salgısında bir kısmı pasif, bir kısmı ise aktif rol almaktadır. Adipoz doku bileşenlerinden biri de vasküler

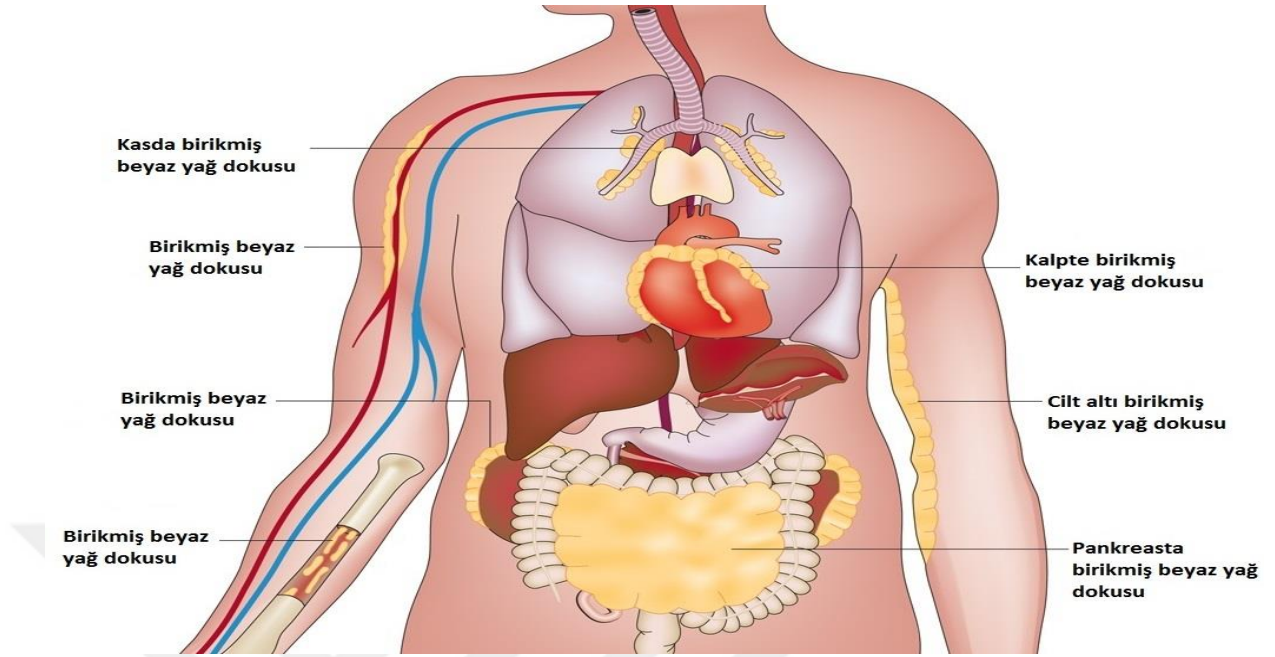
hücrelerdir. Bunlar büyük kan damarları ile ilişkili endotel hücreler ve vasküler düz kas hücreleridir. Adipoz dokudaki kan damarları ise besinlerin ve oksijenin adipositlere doğru akışı için gereklidir ve adipokinlerin dağıtılmasına izin veren kanallardır (Ouchi ve ark. 2011). Fazla enerji alımına bağlı olarak adipositlerde aşırı çoğalma ve hipertrofi (aşırı büyüme) oluşumu görülmektedir (Kim ve ark. 2007, Wang ve ark. 2005).



**Şekil 2.8:** Adipoz dokunun bileşenleri (Ouchi ve ark. 2011).

Adipoz doku beyaz, bej ve kahverengi olarak üç çeşittir. Beyaz yağ doku enerji depo ederek kas ve karaciğerdeki insülin duyarlılığını sinyaller yolu ile ayarlamaktadır. Kahverengi yağ doku enerji tüketilmesinde rol oynamaktadır. Enerji tüketilmesi kahverengi yağ dokusuna Uncoupling protein 1 (UCP 1) 'in eksprese olmasıyla gerçekleşmektedir (Cinti 2011, TEMD 2019). Bej ise kahverengi kadar olmayıp az da olsa vücudun yağ yakmasını tetikleyen bir yağ dokudur. Vücut ağırlığının %10-20 'sini deri altında bulunan beyaz (ve bej) adipoz doku oluşturur. Aynı zamanda beyaz yağ dokusu iç organlarda örneğin pankreas, kalp, karaciğer ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebildiği Şekil 2.9'da gösterilmektedir. Ektopik yağ birikimi insülin direncine, metabolik komplikasyonlara ve düşük dereceli inflamasyona, neden olmaktadır. Obezite durumunda ise ektopik yağ birimi daha da artmış olarak görülmektedir.





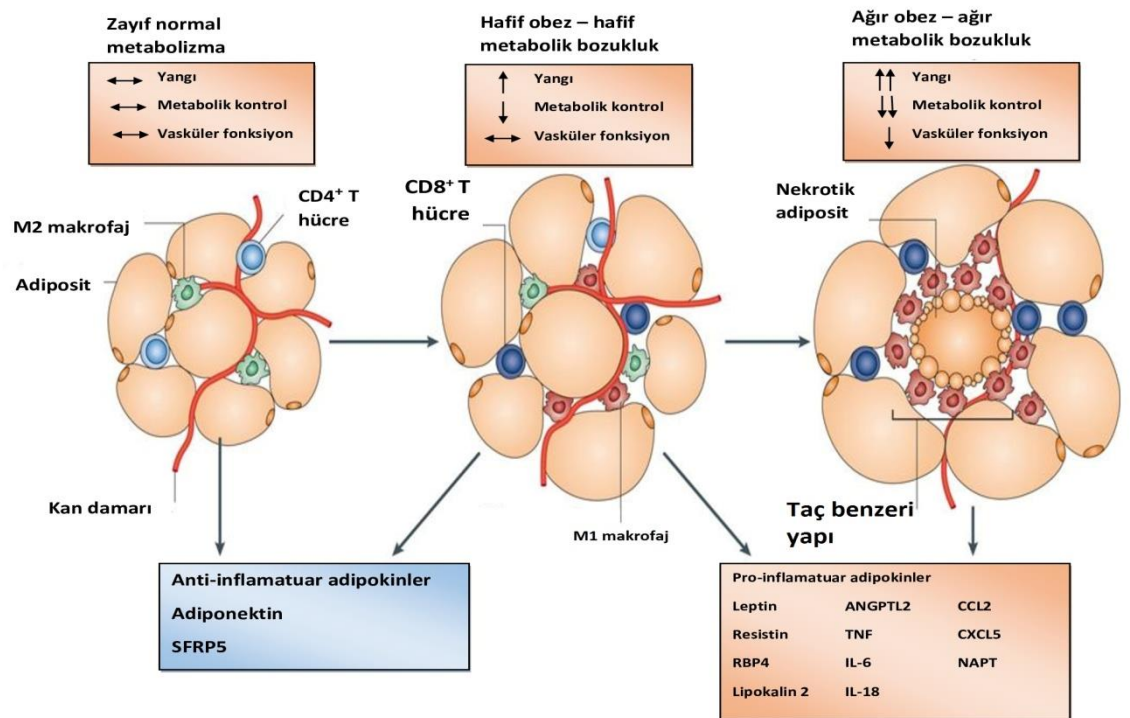
**Şekil 2.9:** Beyaz yağ dokunun iç organlarda birikimi ( Ouchi ve ark. 2011).

Kahverengi yağ dokusu özellikle göğüs, kalp kası çevresinde, kürek kemikleri arası alanda, karında, sinoatriyel düğümde, böbrek üstü bezi çevresinde ve karın içi viseral organların yer aldığı alanda bulunmaktadır (Ouchi ve ark. 2011). Kahverengi yağ dokusu, yavru memelilerde bulunur ve yenidoğanların ağırlıklarının %2-3'ünü oluşturmaktadır. Ancak kahverengi yağ dokusu, termoregülasyon mekanizmasının aktifleşmesi ile beyaz yağ dokusuna dönüşmektedir (Sorisky ve Gagnon 2002, Wisse ve ark. 2007).

Yağ dokusu sadece enerji depolamada değil aynı zamanda pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip biyoaktif maddeleri salgılayan endokrin organ olarak işlev görmektedir. İnflamatuar ile ilişkili olarak adipositler retinol, C-reaktif protein (CRP), adiponektin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), leptin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), rezistin, interlökin (IL)-6 anjiotensinojen, anjiotensin-II, adipsin, östrojen, serbest yağ asitleri, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), plasminojen aktivator inhibitor-1 (PAI-1), transforming büyüme faktör beta (TGF- $\beta$ ), IL-8, epidermal büyüme faktörü (EGF), ve kolesterol ester protein (CETP) gibi faktörleri salgılar. Adipoz doku işlev bozukluğu nedeni ile bu adipokinlerin düzensiz üretimi

veya salgılanması, obezite bağlantılı komplikasyonların patogeneziye katkıda bulunabilmektedir (Ouchi ve ark. 2011).

Obezite oluşumunda adipoz doku için yapısal ve fonksiyonel sınıflandırma yapılabilmektedir. Bunlar metabolik fonksiyon, hafif metabolik fonksiyon bozukluğu ve obez, tam metabolik fonksiyon bozukluğu olmak üzere üç farklı yapıdır. Zayıf yağ dokusunda metabolik fonksiyon korunur ve anti-inflamatuar adipokinler buradan üretilmektedir. Artmış adipoz dokuda ise işlevsiz metabolik fonksiyon görülmekte ve pro-inflamatuar adipokinler de buradan üretilmektedir (Şekil 2.10) (Ouchi ve ark. 2011). Anti-inflamatuar adipokinler zayıf adipoz dokuda insülin duyarlılığını bulundururken, obezitedeki pro-inflamatuar adipokinler insülin direncine neden olmaktadır (Ouchi ve ark. 2011).



**Şekil 2.10:** Obezite oluşumunda adipoz doku için üç farklı yapı ve fonksiyonel sınıflandırma (Ouchi ve ark. 2011).

Şekil 2.10'da yağsız adipoz dokuda makrofajlar bir M2 veya alternatif olarak aktif hale getirilmiş durumun belirteçlerini ifade ederken, obezite adipoz dokusunda

M1 veya klasik olarak aktif makrofajların yanı sıra T hücrelerinin toplanmasına ve birikmesine yol açar.

## 2.8. Çocukluk Çağı Obezitesi İlişkili Bozukluklar

Obezite, sadece bireyin dış görünümü ile ilgili sorun olarak kalmayıp kronik hastalıklara sebep olabilen bir etmendir. Özellikle çocuk ve adolesan dönemdeki obezite kontrol altına alınmaz ise obezitenin etkilediği birçok sistem görülmektedir. Çalışmalar obezitenin, etkilediği bu sistemlerdeki birçok hastalık ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (Ergül ve Kalkım 2011). Obezite ilişkili olarak çocukluk ve adolesan dönemde kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, endokrin, kas-iskelet sisteme ait veya psikolojik birçok komplikasyon ortaya çıkmaktadır (Yeşilfidan ve Adana 2019). Bu sistemlere ait ilişkili bozukluklar Tablo 2.7’de verilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar için obezite bir risk faktörüdür. Leptin hormonun konsantrasyonundaki artışa obezitenin sebep olması beraberinde sempatik uyarıyı artırır ve kalp ritim hızı ile birlikte hipertansiyonda artış görülmesine neden olmaktadır (Yaylalı G. ve Yaylalı Y. 2013).

Obezite ile ilişkili solunum sistemi hastalıklarına, göğüs kafesinde ve diyaframda biriken yağ neden olmaktadır. Biriken yağ, solunum kaslarının kuvvetinin ve akciğer kapasitesinin azalmasına neden olur böylelikle obez olmayanlara göre obezlerde astım ve hipoventilasyon çok daha fazla görülmektedir (Özbek 2009, Üstün 2013).

Gastrointestinal sistemdeki obezite ilişkili hastalıklar ise kolon, özefagus, gastrik adeno kanser oluşumudur. Bu ilişkili hastalıklar adipoz dokunun artmasına bağlı olarak leptin hormonu konsantrasyonunun artışı sonucunda gelişmektedirler. Ayrıca obez çocuk ve adolesanlarda karaciğer yağlanması ilerleyerek karaciğer sirozu ve karsinom şeklinde görülebilmektedir (Erarslan ve Yüksel 2011, İpekçi 2013).

Obezitede, dokularda glukoz ve insülin kullanımının bozulmasına neden olan karın bölgesindeki adipoz doku artışıdır. Bu adipoz dokudaki artış endokrin sistem bozukluklarından hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca artan VKİ, T2DM'in görülme riskinin 2 kat, Tip 1 diyabet (T1DM)'in görülme riskinin ise 12 kat arttığı belirtilmektedir (Akalin 2013, Çelik ve Cinaz 2015).

Obez çocuk ve adolesanlarda görülen blount hastalığı, femur epifizinde oluşan kayma ve obezite nedeni ile diz ve bileklerde aşırı kiloların yarattığı travma sonucu oluşan osteoartrit kas ve iskelet sistemi bozukluklarıdır (Ergül ve Kalkım 2011).

Çocuk ve adolesanlarda obezite ile birlikte dış görünüşün değişmesi; sosyal ortamdaki dışlanmasına ve özgüven eksikliğine neden olmaktadır. Çocuğun yaşlıları tarafından kabul görmemesi, çocuklarda içe kapanma, fiziksel hareketlerinde kısıtlama, sosyal izolasyon ve özgüven eksikliği ile sonuçlanabilmektedir (Ergül ve Kalkım 2011). Obez çocuklar arkadaşlarının kendisi ile ilgili hakkında konuşulduğunu düşünebilmektedirler. Böylece sosyal ortamda olmak istemediklerini, daha çok evde oturmak istediklerini, farklı ortamlarda rahat olamadıklarını belirtmektedirler. Ayrıca hızlı bir şekilde kilo vermek istedikleri bununla birlikte sinirli ve agresif oldukları, belirtilmektedir (Erkol ve Khorshid 2004). Bütün bu nedenlerle obez çocuklarda psikososyal sorunlardan olan depresyon görülme sıklığı artmaktadır (Çelik ve Cinaz 2015).

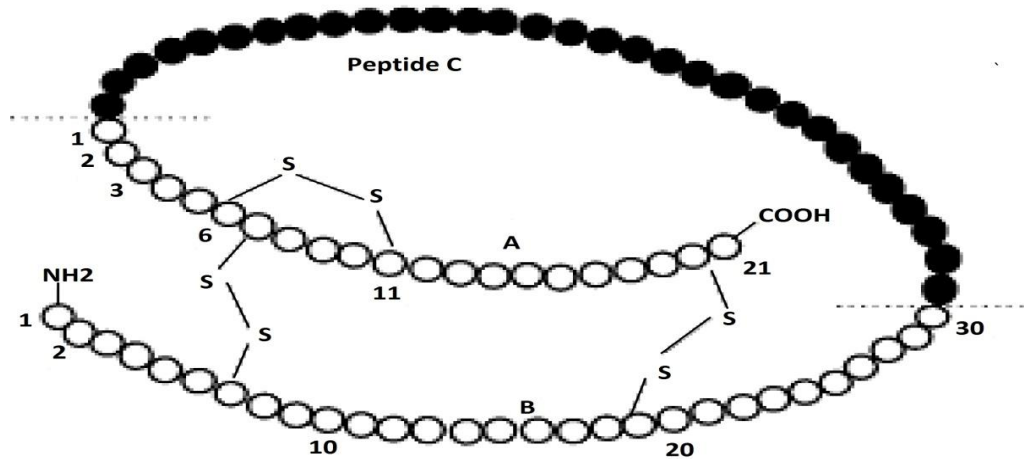
**Tablo 2.7:** Çocuk ve adolesanlarda görülen obezite ilişkili bozukluklar (Ioannis 2015).

<p><b>Kardiyovasküler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertansiyon</li> <li>• Koroner kalp hastalığı, Ateroskleroz</li> <li>• Dislipidemi</li> <li>• Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği</li> </ul> <p><b>Endokrinolojik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnsülin direnci</li> <li>• Pubertede hızlanma ve erken başlangıç</li> <li>• T2DM</li> </ul> <p><b>Gastrointestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NAFLD</li> <li>• Kolelitiazis, kolesistit</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Gastroözefagiyal reflü</li> </ul> <p><b>Psikososyal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresyon, anksiyete</li> </ul>	<p><b>Kas ve İskelet Sistemi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pes planus</li> <li>• Blount hastalığı</li> <li>• Osteoartrit</li> <li>• Gut</li> <li>• Femur başı kayması</li> <li>• Gene varum ve valgum</li> </ul> <p><b>Nörolojik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psödötümör serebri</li> </ul> <p><b>Dermatolojik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akantozis nigrikans</li> </ul> <p><b>Pulmoner</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrüktif uyku apnesi</li> <li>• Alveolar hipoventilasyon</li> </ul> <p><b>Renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomerulopati, tübulopati</li> </ul>
--	---

## 2.8.1. İnsülin Direnci ve Obezite

### 2.8.1.1. İnsülin

Pankreasdaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri tarafından salgılanan insülin polipeptid yapıda 51 amino asitlik bir hormondur. İnsülin, A ve B olarak iki polipeptid zincirinden oluşmuş ve bu zincirler birbirlerine disülfid köprüleri ile bağlanmıştır. Ayrıca A zincirinde disülfür köprüsü amino asit rezidüleri arasında da bulunmaktadır (Şekil 2.11) (Dimitriadisa ve ark. 2011).



**Şekil 2.11:** İnsülinin yapısı (Karadoğan 2016).

İnsülinin hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. Metabolik etkileri anabolik; karbonhidrat, yağ ve protein sentezini teşvik edici yöndedir (Tablo 2.8). İnsülin, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenler, hücrelere glukoz alımını kolaylaştırır, normal kan glukoz düzeylerininin devamını sağlayarak hücre büyümesini ve bölünmesini teşvik etmektedir (Dimitria ve ark. 2011).

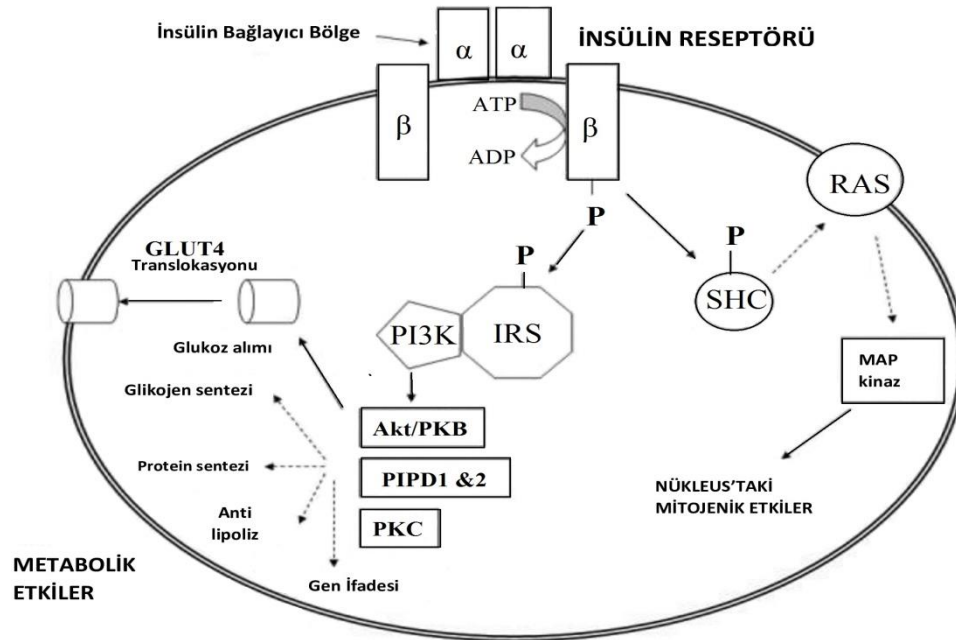
**Tablo 2.8:** İnsülinin metabolik etkileri (Dimitria ve ark. 2011).

<b>Karbonhidrat metabolizması</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-fosfofruktokinaz ve heksokinaz aktivitesini artırarak glikoliz oranında artış sağlar.</li> <li>• Adipoz dokusunda, kasta, karaciğerde glikojen sentezini uyarır, glikojen yıkımını azaltır.</li> <li>• Adipoz ve kas dokusunda GLUT-4 sayısını artırarak hücreye glukoz girişini artırır.</li> <li>• Karaciğerde glikojenolizi ve glikoneogenez azaltır.</li> </ul>
<b>Protein metabolizması</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kas içerisine bazı amino asidlerin taşınma oranını artırır.</li> <li>• Protein sentez oranını karaciğer, kas, yağ dokusunda artırır.</li> <li>• Diğer dokularda ve kasta protein yıkım oranını azaltır.</li> <li>• Üre oluşumunu azaltır.</li> </ul>
<b>Lipid metabolizması</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yağ dokusunda lipolizi azaltır, plazma yağ asidi düzeyini düşürür.</li> <li>• Dokularda trigliserol ve yağ asidi sentezini uyarır.</li> <li>• Kandan kas dokusu ve yağ dokusuna trigliserid alımını artırır.</li> <li>• Kasta ve karaciğerde yağ asidi oksidasyon oranını azaltır.</li> <li>• Kolesterol sentezi oranını karaciğerde artırır.</li> </ul>

Pankreasın Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücrelerinden insülin salgımları ve pankreatik alfa hücrelerinden glukagon salgımları birlikte koordineli olarak gerçekleşmektedir. Böylelikle glukoz seviyesi belirli bir seviyede dengede tutulur.  $\beta$  hücreleri, bu denge ile de ilişkili olarak fazlasıyla uyarana cevap verip insülin salgımlarını artırabilmektedir. Vücutta en önemli glukoz-duyarlı hücrelerden biri  $\beta$  hücreleridir. Beta hücrelerinde de karaciğer hücrelerinde olduğu gibi glukoz taşıyıcı protein (GLUT)2 taşıyıcı proteini bulunmaktadır. Alınan karbohidrattan zengin besin, kan glukoz düzeyinin yükselmesine neden olur ve böylelikle insülin salgımları artmaktadır. İnsülin salgımları için en önemli uyarıcı glukozdur.

### 2.8.1.2. İnsülinin Etki Mekanizması

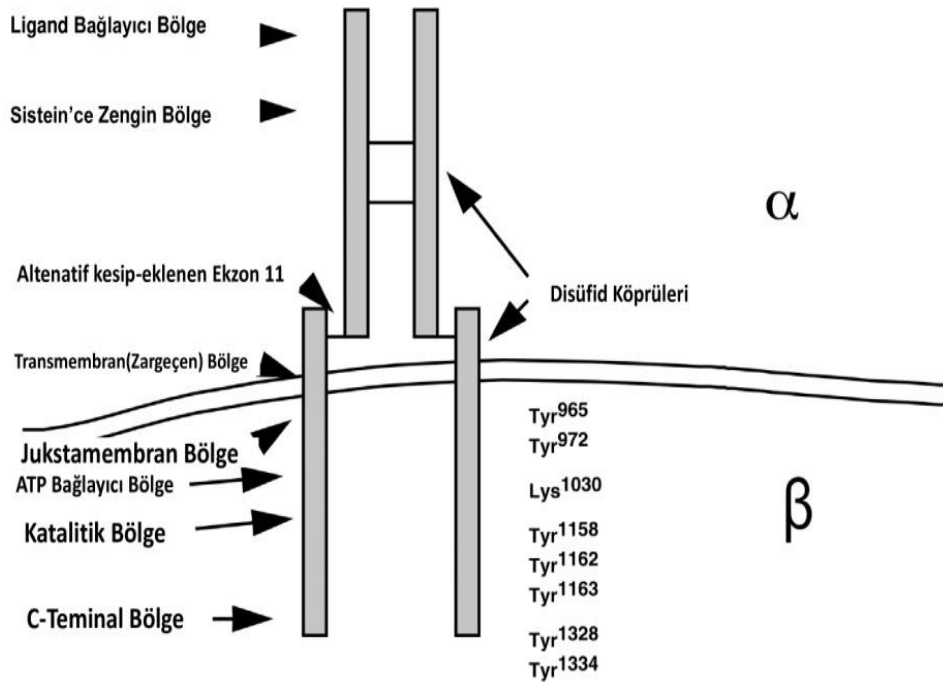
İnsülin, metabolik etkilerini fosfoinozimid 3-kinaz/Akt (PI3K/Akt) yolu üzerinden, büyümeyi teşvik edici mitojenik etkilerini ise Ras/mitojen aktivasyonlu protein (Ras/MAP) kinaz yolağı üzerinden gerçekleştirdiği iki yönde etkisi bulunmaktadır (Şekil 2.12) (Rojek ve Niedziela 2010).



Şekil 2.12:İnsülin sinyal yolağının şematik gösterimi (Wilcox 2005).

İnsülin, hücre dışı sinyalleri hücre içine ileten tirozin kinaz reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. İntrinsik protein kinaz aktivitesi gösteren bu reseptörler plazma membran reseptörleridir. Tirozin kinaz reseptörlerinin hücre dışı yüzeyinde ligand bağlayıcı bölgesi, sitoplazmik yüzeyinde aktif enzim bölgesi bulunur. Tirozin rezidülerini fosforilleyen sitoplazmik bölge ise bir protein kinazdır. İnsülin hücreye girmez, membran reseptöründen etkisini sitoplazma ve nükleustaki insüline duyarlı enzimlere göstererek dallanmış sinyal yollarını tetikler. Ayrıca insülin hem gen ekspresyonunu hem de metabolik enzimleri düzenlemektedir.

İnsülin reseptör proteini, hücre dışına doğru aynı iki  $\alpha$  alt ünitesi ile sitozol içine doğru karboksil ucuna sahip aynı iki  $\beta$  alt ünitesinden oluşmaktadır (Şekil 2.13). İnsülin bağlayan bölgeyi  $\alpha$  alt üniteleri içerirken,  $\beta$  alt ünitelerinin hücre içi bölgesi ise hedef proteinlerdeki tirozin rezidülerinin hidroksil gruplarına adenozin trifosfattan (ATP) fosforil gruplarını aktaran protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptördeki  $\alpha$  alt ünitelerine bağlanması ile birlikte konformasyonel değişiklikler gerçekleşir sonrasında da sinyal olarak  $\beta$  alt ünitelere iletilir. Alınan sinyal ile birlikte otofosforilasyon süreci başlatılmaktadır.

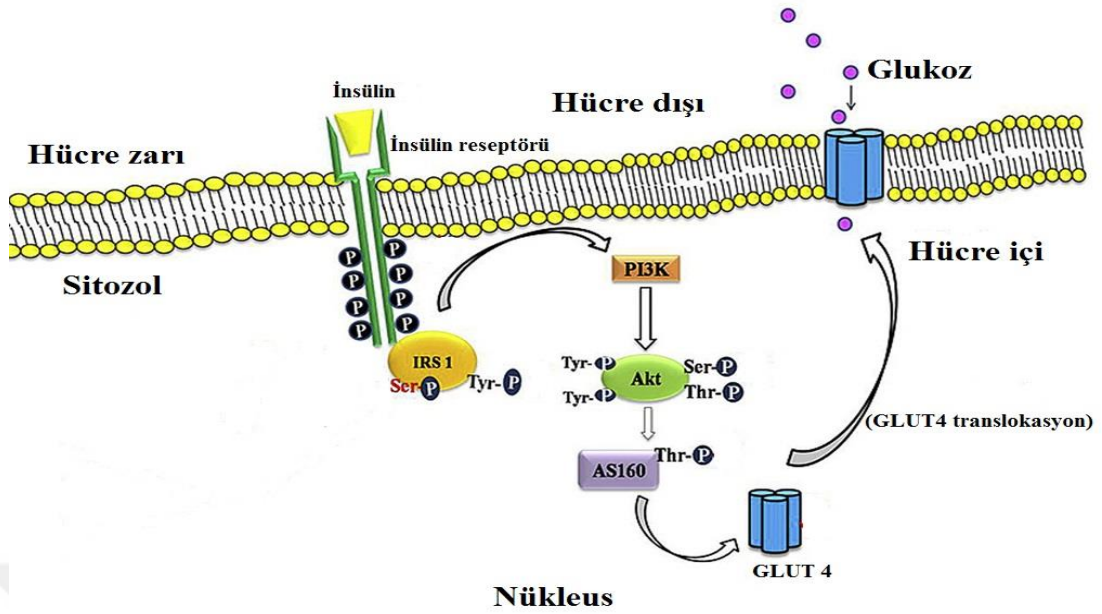


**Şekil 2.13:** İnsülin reseptörünün temel yapısal özelliklerinin şematik gösterimi (Kido ve ark. 2001).



İnsülinin reseptöre bağlanması ile tirozin kinaz aktivitesi tetiklenir. Böylece insülin reseptör proteinleri üstünden sinyalizasyon başlar, ( $\alpha\beta$ )<sub>2</sub> dimerinde bulunan her  $\beta$  alt ünitesi diğer  $\beta$  alt ünitesinin karboksil ucuna yakın üç tirozin rezidüsünü fosforiller. Bu otofosforilasyon sonucunda da tirozin kinaz reseptör enzimi üstündeki aktif bölgeler açılmıştır. Diğer hedef proteinlerin açılmış bu aktif bölgelere bağlanması ile bu proteinlerin tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sağlanmış olur. İnsülin reseptör substratları (IRS), insülin reseptörü için hedef proteinlerdendir. Bu hedef proteinlerin, işlevi farklı dokularda olup benzer yapıda olan en az dört çeşidi (IRS1-4) tespit edilmiştir. IRS1 kas hücresinde, IRS2 karaciğer hücresinde, IRS3 yağ dokuda, karaciğerde,  $\beta$  hücrelerinde ve IRS4 ise böbrek, timus ve beyinde bulunmaktadır (Burks ve White 2000, Kido ve ark. 2001, Withers ve White 2000).

İnsülin reseptöründen sitozol ve nukleustaki belirli noktalara sinyalleri ileten kompleks proteinlerin birleşim noktası tirozin rezidülerinden fosforillenen IRS-1'dir. Fosfoinozitol 3-kinaz kendi üzerindeki "Src homology 2" (SH2) bölgesinden IRS-1'i bağlar. Aktif PI3K membranda bulunan fosfoinozitol 4,5-bisfosfatı (PIP2) lipidini fosfotidilinozitol 3,4,5-trifosfata (PIP3) dönüştürmektedir. PIP3'e bağlanan, diğer bir ismi ile Akt denilen, protein kinaz B (PKB), protein kinaz olan, piruvat dehidrogenaz kinaz-1 (PDK-1) tarafından fosforillenir ve aktive edilir. Aktive olan PKB yağ ve kas dokusunda, internal veziküllerden plazma membranına hücreye glukoz girişini sağlayan glukoz taşıyıcılarının (GLUT4) hareketini tetikler. Protein kinaz B ayrıca, glikojen sentaz kinaz-3'ü (GSK-3) fosforilleyerek inaktive etmektedir. Böylelikle glikojen sentezinin devamı sağlanır (Burks ve White 2000).



Şekil 2. 14: İnsülin sinyal yolağı (Babu ve ark. 2020)

İnsülin reseptör substrat-1'in fosforile tirozin bölgesi, sinyal iletiminde önemli intrinsik enzimatik aktivitesine sahip olmayan bir adaptör proteini olan büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2'nin (Grb2) SH2 bölgesine bağlanmaktadır. Grb2'nin işlevi ise IRS-1 ve Sos proteinlerini bir araya getirmektir. Ras bir G proteindir ve Sos proteini Ras'a bağlı GDP'nin GTP ile yer değişimini katalizler, GTP bağlandığında Ras proteini aktifleşerek mitojen-aktive protein (MAP) kinaz yolağında bir protein kinaz olan Raf-1'i aktifler. Raf-1 seri fosforilasyonları tetikleyerek son olarak ekstraselüler-sinyal regüle kinazlar (ERK) aktifleşmektedir. Böylece insülinle düzenlenen genlerin transkripsiyonu, aktif ERK nükleusa girmesiyle ve transkripsiyon faktörlerini fosforillemesi ile uyarılmış olur. Mekanizmada gerçekleşen fosforilasyonun hedefi diğer bir protein kinazı fosforilleyebilmektir. Bu durum üçüncü bir protein kinazı fosforilleyerek devam eder ve sonuç olarak ilk sinyal çoğaltılarak reaksiyonlar kaskadı oluşmaktadır (Petersen ve Shulman 2002).

### 2.8.1.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, başlıca hedef dokular olan iskelet kası ve karaciğer hücrelerinde insülin hormonunun yeterli cevabı alamaması, reseptör düzeyinde insülin

bağlanmasında azalma ve hücre içine glukozun alımının azalması olarak tanımlanmaktadır (Mather ve ark. 2013). Vücutta normal düzeyde insülin bulunmasına rağmen, insülin direnci gelişmesi durumunda insülin etkisindeki azalmaya bağlı olarak insüline karşı uygun cevabı vermekte karaciğer, kas ve yağ dokusu yetersiz kalır.  $\beta$  hücreleri insülin direncini dengeleyebilmek için çok daha fazla insülin üretir fakat en sonunda  $\beta$  hücreleri yetersiz kalarak T2DM oluşumu görülebilmektedir (Petersen ve Shulman 2002).

İnsülin direncine hücresele düzeyde ise, esas olarak insülin sinyalizasyon yolundaki bozukluklar neden olmaktadır. GLUT4 translokasyonu ve glikojen sentezinin uyarılması normal olarak insülin reseptöre bağlanması ile başlar. İnsülin reseptöre bağlanması ile otofosforilasyon gerçekleşir arkasından tirozin tirozin kinaz aktifleşir sonrasında IRS'ler tirozin rezidülerinden fosforillenir ve bunlar da PI3K'yı aktifleştirirler. Bu şekilde kaskad etkisi ile Akt yolağı üzerinden GLUT4 translokasyonu ve glikojen sentezi uyarılmış olur (Lee BC ve Lee J. 2014). Tirozin kinaz mekanizmasında oluşan defekt, serin kinazların aktifleşmesi, postreseptör sinyalizasyon yollarında oluşan engel ve hücre membranına GLUT4 transferinin azalması insülin direnci gelişimine sebep olabilecek nedenlerdir (Günöz ve ark. 2003). Protein tirozin fosfataz aktivitesinin ve ekspresyonunun artışı ise obezitedeki sinyalizasyon defektleri ile ilgili mekanizmalarından biri olabilmektedir (Egawa 2001). Obezite ile artmış yağ deposu, yağ asidi salınımına neden olur böylelikle dolaşımda serbest yağ asidi (SYA) konsantrasyonu artar. Artan bu SYA düzeyleri hücre içi metabolitler yolu ile bazı protein kinaz C izoformlarının aktifleşmesine neden olur bunlarda insülin sinyallerini engelleyerek serin kinazların aktivasyonuna sebep olmaktadır. Böylelikle aktifleşen serin kinazlar; IRS'ler üzerindeki serin rezidülerini fosforiller, insülin sinyalizasyonunu bloke eder sonucunda ise insülin direnci görülür (Moreno ve ark. 2011). Obezite ilişkili insülin direncinin oluşmasındaki bir diğer faktör ise adipoz dokudan salgılan adipokinlerde meydana gelen değişikliklerdir. Adipoz dokudaki artış ile birlikte makrofajların birikimi artar ve kronik inflamasyon gerçekleşir. İnflamasyona bağlı olarak adipositlerden insülin direnci ile ilişkili, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-1 $\beta$ , rezistin gibi adipokinlerin salınımı artar (Silha ve ark. 2003, Vendrell ve ark. 2004). Bu inflamatuvar adipokinler serin kinazları aktifleştirerek ve insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek

insülin sinyalizasyonunu bozduğu düşünülmektedir. Böylece Akt yolağı üzerinden GLUT4 translokasyonu inhibe edilerek bu şekilde insülin direncine sebep oldukları ileri sürülmektedir (Qatanani ve Lazar 2007). TNF- $\alpha$  ise tek başına adipositlerden yağ asidi salınımını arttırarak insülin direncine sebep olduğu düşünülmektedir. Bu inflamatuvar adipokinin salınımındaki artış engellenerek insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin arttığı buna bağlı olarak da insülin duyarlılığında artış olduğu belirtilmektedir (Sikaris 2004).

#### **2.8.1.4. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları**

İnsülin direncinin varlığını belirtebilmek için avantaj ve dezavantajları bulunan çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

##### **2.8.1.4.1. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Testi**

Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi insülin direnci ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu testin prensibi, gece boyu açlık (10-12 saatlik) sonrası hiperinsülinemik ortamda, glukoz seviyesini normal değerlerde tutmak için glukoz verilerek glukozun kullanılma miktarı saptamaktır (Savaş ve Gültekin 2017). Test aşamasında 5-10 dakikada bir glukoz ölçümü için kan örneği alınır ve insülin direncini son 30 dakikadaki glukoz infüzyon hızı belirlenmektedir. Buna göre yüksek insülin seviyelerini dengelemek için  $>7,5$  mg/dk glukoz kullanılmış ise kişi insüline duyarlı,  $<4$  mg/dk glukoz kullanılmış ise kişi insüline dirençli kabul edilmektedir. Bu değerler 4-7,5 mg/dk aralığında ise kişiler ileriki zamanlarda meydana gelebilecek insülin direnci için risk taşımaktadırlar (Trout ve ark. 2007). Deneyimli bireylerin olması gerekliliği ve yapılması zor bir işlem olması bu testi araştırma amacı ile kullanılan değerli fakat rutinde çok kullanılmayan bir test yapmaktadır (Savaş ve Gültekin 2017).

#### 2.8.1.4.2. Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR)

Klinikte en sık kullanılan insülin direnci belirlenme yöntemi HOMA-IR'dır. Bu yöntemde gece boyu açlık (10-12 saatlik) sonrası bireylerden alınan kanlardan insülin ve glukoz konsantrasyonları ölçülür ve aşağıda verilmiş olan formül kullanılarak insülin direnci hakkında bilgi edilir (Matthews ve ark. 1985).

$$\text{HOMA - IR indeksi} = \frac{\text{İnsülin seviyesi } (\mu\text{IU /ml}) \times \text{Glukoz seviyesi (mg/dl)}}{405}$$

Diğer yöntemlere HOMA-IR'nin güvenilirliği daha yüksektir. Formülde elde edilen HOMA-IR değerleri insülin direnci ile doğru orantılı olarak yorumlanır. HOMA-IR için Türk çocuklarında sınır değer 3.16 kabul edilmektedir, bu sınır değer duyarlılığı %76, özgüllüğü %66'dır. HOMA-IR değeri, prepubertal ve pubertal dönemlerde farklılık gösterebiliyor. Erkeklerde >2.67, kızlarda > 2.22, pubertal erkeklerde >5.22, kızlarda >3.82 ise IR pozitif olarak kabul ediliyor (Rabe ve ark 2008, Conwell ve ark. 2004, Kurtoğlu ve arkç2010). HOMA-IR'nin klemp tekniğine alternatif olduğu belirtilmektedir (Bonora ve ark. 2000).

#### 2.8.1.4.3. Kantitatif İnsulin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (KİDKİ)

Gece boyu açlık (10-12 saatlik) sonrası bireylerden alınan kanlardan insülin ve glukoz konsantrasyonları ölçülür. Aşağıda verilmiş olan formül kullanılarak insülin direnci hakkında bilgi edinilir.

$$\text{KİDKİ} = \frac{1}{\log \text{ insülin seviyesi } (\mu\text{IU /ml}) + \log \text{ glukoz seviyesi (mg/dl)}}$$

Formülde elde edilen KİDKİ değerleri düştüğünde insülin direnci değeri artmaktadır yani KİDKİ indeksi insülin direnci ile ters orantılı olarak yorumlanmaktadır (Hrebicek ve ark. 2002).

#### 2.8.1.4.4. Açlık İnsülin Düzeyleri

Gece boyu açlık (10-12 saatlik) sonrası bireylerden alınan kanlardan insülin konsantrasyonları ölçülür ve insülin direnci ile ilgili yorum yapılmaktadır. Ölçülen açlık insülin konsantrasyonunun  $>15\mu\text{U/mL}$  veya OGTT'nde 120. dakikadaki insülin konsantrasyonunun  $>75\mu\text{U/mL}$  çıkması insülin direnci varlığını göstermektedir (Ten ve Maclaren 2004).

#### 2.8.1.4.5. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli

İnsülin direnci ile ilgili bilgi veren bir diğer test de glukoz infüzyonudur. Testte  $5\text{mg/kg/dk}$  dozunda glukoz infüzyonu bir koldan sürekli olarak yapılır ve infüzyon sonrası 50, 55 ve 60. dakikalarda kan numuneleri alınarak glukoz ile insülin konsantrasyonları ölçülür. Üç farklı zamandaki değerlerin ortalaması hesaplanıp kompleks matematiksel modelde yerine konur. Elde edilen sonucun  $\geq 4$  olması bireyde insülin direncini varlığını göstermektedir (Hosker ve ark. 1985).

#### 2.8.2. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Obezite

Vücutta yağ oranının artması beraberinde insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM oluşumu görülmektedir (Sabin ve ark. 2006, Williams ve ark. 2005). Bozulmuş açlık glukozu diğer adı ile prediyabet, OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) de belirlenen bozulmuş glukoz toleransı ile tanınır. Bu durumunun bir dayanağı da Hemoglobin A1c (HbA1c) yüksekliğidir. Açlık serum glukoz düzeyinin  $\leq 126\text{ mg/dL}$  olması, HbA1c düzeyinin  $\%5,7-6,4$  olması OGTT yapılması gerekliliğini gösterir. Bozulmuş glukoz toleransı varlığını ise 75gr oral glukoz yüklemesi yapıldıktan 120 dakika sonrası ölçülen kan glukozunun  $140-199\text{ mg/dL}$  aralığında olması göstermektedir (Tablo 2.9). Bu durum prediyabet yani artmış diyabet riski olarak belirtilmektedir (Chan ve ark. 2014, DiMartino 1999).

**Tablo 2.9:** Oral glukoz tolerans testi değerlendirilmesi (Chan ve ark. 2014, DiMartino 1999).

	AKŞ (mg/dL)	OGTT 120.dk
Normal	<100	<140
Bozulmuş Glukoz T oleransı		140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-126	
Diabetes Mellitus	126 ≤	200≤

Obez çocuk ve adolesanlarda %1-4 oranında T2DM görülmektedir. Açlık kan şekeri  $\geq 126$  veya OGTT 120. dakika kan şekeri  $\geq 200$  ve HbA1c  $\geq 6,5$  olması T2DM tanısı konulmasına neden olur (Standards of Medical Care in Diabetes 2011). Son 15 yıla kadar çocuk ve adolesanlarda artan obezitenin etkisi ile T2DM'den bahsedilmektedir ayrıca ketoasidoz ile tanı alan hastalar bulunmaktadır (Kiess ve ark. 2016). Yapılan bir çalışmada obez çocuklarda %19.5, aşırı obez çocuklarda ise %27.3 prediyabet olduğu belirlenmiştir (Propst ve ark. 2015). T2DM gelişme riski, çocukluk dönemini obez olarak geçirip VKİ normale dönen yetişkinlerin oranı çocukluk döneminde obez olmayan yetişkinlerin oranına eşittir. Küçük yaşlardan başlayarak obez olan çocuklarda ise T2DM görülme riski çok daha fazladır (Buscot ve ark. 2018).

### 2.8.3. Metabolik Sendrom ve Obezite

Metabolik sendrom, yaygın görülen ve obezite, insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, dislipidemi, hipertansiyon ile karakterize bir hastalıktır (Özgen ve ark. 2006). Bir çalışmada, ABD' de metabolik sendrom sıklığı obez ve FK adolesanlarda sırası ile %28,7 ve %6,8 olarak belirlenmiştir (Cook ve ark. 2003). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada ise metabolik sendrom sıklığı çocuk ve adolesanlarda sırası ile %20 ve %40 olarak belirlenmiştir. 2016 yılında ise Araslı ve ark.'ı yaptığı bir çalışmada Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığının obez çocuklarda %23,9 olduğunu söylemiştir (Yılmaz ve ark. 2015).

Çocuk ve adolesanlarda 2007 yılına kadar tüm dünyada kabul gören metabolik sendrom tanı kriterleri bulunmamaktaydı. Yetişkinlerde tanımlanmış olan kriterler adolesan yaşlarına modifiye edilerek kullanılıyordu (örnek; DSÖ kriterleri). 2007 yılında IDF 10 yaşın üzeri adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri yayınladı. Bu tanı kriterleri çok sık kullanılmaya başlandı (Zimmet ve ark. 2007). Tablo 2.10'de IDF'nin metabolik sendrom kriterleri Tablo 2.11'de ise DSÖ'nün modifiye metabolik sendrom kriterleri gösterilmiştir. Çocukluk dönemindeki büyüme, gelişme ve ergenlik döneminde gerçekleşen farklılaşmalar nedeni ile çocukluk dönemi için kabul edilmiş metabolik sendrom tanı kriterleri bulunmamaktadır (Owens ve Galloway 2014, Weiss ve ark. 2013).

**Tablo 2.10:** Adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri (TEMD 2009).

**Abdominal obezite (Bel çevresi  $\geq 90$  persentil) ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı gereklidir.**

**6 yaş altı:** IDF tanı kriterleri kullanılmamaktadır.

**6-10 yaş:** 90. persentilin üzerinde bel çevresi olması (metabolik sendrom tanısı koydurmaz ancak, ailesinde metabolik sendrom T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, HT, obezite öyküsü olanlar dikkatle takip edilmelidir.)

**10-16 yaş:**

- Bel çevresi  $\geq 90$  persentil
- AKŞ  $\geq 100$  mg/dL yada T2DM varlığı
- SistolikKB  $\geq 130$  ve/veya diyastolik KB  $\geq 85$  mm/Hg
- TG  $\geq 150$  mg/Dl
- HDL-K  $< 40$  mg/dL

**16 yaş üzeri** (erişkinler için tanımlanmış IDF kriterleri kullanılır.)

- Bel çevresi  $\geq 90$  persentil
- AKŞ  $\geq 100$  mg/dL yada T2DM varlığı
- Sistolik KB  $\geq 130$  ve/veya diyastolik KB  $\geq 85$  mm/Hg veya önceden bilinen HT tanı tedavisi olması
- TG  $\geq 150$  mg/Dl
- HDL-K  $< 40$  mg/dL, K  $< 50$  mg/dL



**Tablo 2.11:** Dünya Sağlık Örgütü'nün metabolik sendrom kriterleri (Azita 2009).

<b>Faktör</b>	<b>Kriter</b>
1- Anormal glukoz dengesi	Bozulmuş açlık glukozu, Hiperinsülinemi, Bozulmuş glukoz toleransı,
<b>Ek olarak aşağıdaki ölçütlerden en az iki tanesinin bulunması :</b>	
2- Obezite	VKİ $\geq$ 95 persentil
3- Dislipidemi	Yüksek TG, yüksek TK, düşük HDL
4- Hipertansiyon	Tansiyon arteryal $>95$ persentil

Çocuk ve adolesanlarda görülen obezite ve metabolik sendrom varlığında adipoz dokudan salgılanan adipokin seviyelerinde farklılıkların olduğu ve bu adipokinlerin metabolik sendrom patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (Alterio ve ark. 2014, Barraco ve ark. 2014). Vücutta yağ dokusunun artması ile obez çocuk ve adolesanların serum leptin seviyelerinde artma ve leptin direncinin gelişebileceği belirtilmiştir. Bu durum ise metabolik sendrom ve insülin direnci ilişkili bulunmuştur (Körner ve ark. 2007).

#### **2.8.4. Dislipidemi ve Obezite**

Dislipidemi, serum düzeylerinde kolesterol ve trigliseridin yüksek olmasıdır ve kalp damar hastalıkları için risk faktörüdür. 216 obez çocuk ve adolesanın dahil edildiği bir çalışmada %55,3'ünde dislipidemi saptandığı, %11,7'sinde total kolesterol (TK), %28,6'sında trigliserid (TG), %32,7 'sinde düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) yüksekliği ve %18'inde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü saptanmıştır (Deeb ve ark. 2018).

Dislipidemi obezite ile ilişkili olarak adipoz dokudan kontrolsüzce salınan SYA artması, artmış TG seviyeleri, azalmış HDL ve anormal düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri olarak görülmektedir (Mert ve Adaş 2014). İnsülin direnci, doymamış yağ asitlerinin baskılanmasına engeldir (Sinha ve ark. 2002). Artan insülin seviyeleri nedeni ile SYA seviyelerinde artış görülmektedir ve artan

SYA karaciğerde TG şeklinde birikmektedir (Isıldak ve ark. 2004). Karaciğerde biriken TG'in kanda taşınabilmesi için çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi artar ve ileri basamaklarda VLDL LDL'ye dönüşür. Böylelikle kan kolesterol seviyesi yükselir. Sonuç olarak obezitede hipertrigliseridemi, TK ve LDL-K seviyelerinde yükseliş ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyelerinde azalma ile karakterize dislipidemi oluşumu görülür (Bays ve ark. 2013). Dislipidemi varlığı, obez çocuk ve adolesanlarda açlık plazma lipid profiline bakılarak tespit edilebilmektedir.

**Tablo 2.12:** Adolesanlarda dislipidemi tanı kriterleri (TEMD 2018).

Kategori	Kabul edilebilir (mg/dL)	Sınırdaki yüksek (mg/dL)	Yüksek (mg/dL)
Total Kolesterol	< 170	170–199	≥ 200
LDL-K	< 110	110–129	≥ 130
Non-HDL-K	< 120	120–144	≥ 145
TG			
0-9 yaş	< 75	75–99	≥ 100
10-19 yaş	< 90	90–129	≥ 130
HDL-K	> 45	40–45	< 40

### 2.8.5. Hipertansiyon ve Obezite

Hipertansiyon, obezitede kardiyovasküler hastalık ile ilişkili önemli risk faktörlerinden biridir. Kan basıncı (KB) değerlerinin obez çocuk ve adolesanlarda bilinmesi yetişkin dönemde görülebilecek kardiyovasküler hastalık riskleri bakımından önemli bir göstergedir (National Heart, Lung and Blood Institute 2011). Ortalama sistolik kan basıncı (SKB) veya diyastolik kan basıncının (DKB) en az üç ölçümün birer hafta aralıklar ile yapılarak değerlerin boy, cinsiyet ve yaşa göre ≥95 persentil olması çocuklardaki hipertansiyon (HT) tanımıdır (Atabek ve diğ. 2006). Obezite HT prevalansındaki artışın en önemli nedenlerindedir (Atabek ve diğ. 2006).

Obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre 3,3 kat daha fazla sıklıkta sistolik HT gözlenmesi, vücuttaki yağ oranı ve VKİ artmasına bağlı olarak KB da arttığını göstermektedir (Sorof ve ark. 2002). Yapılan bir çalışmada FK çocuklarda SKB ve DKB'nın sırası ile 2,5 ve 3,7 kat arttığı belirtilmiştir. Çocuk ve adolesanlardaki obezitenin yetişkin dönemde HT riski ile ilişkisini; küçük yaşta obez veya FK olan çocukların 25 yaşına geldiklerinde erkeklerde ve kadınlarda sırası ile %53 ve %32 oranında hipertansif veya prehipertansif görülmesi açıklamaktadır (Burke ve ark. 2005). Obez çocuk ve adolesanlarda KB ölçümleri yapılmalı ve HT açısından takip edilmelilerdir.

Obezite ile ilişkili HT'a sebep olan mekanizmalar karmaşıktır ve obezite kaynaklı HT'nun tedavisine katkı sağlaması açısından bu mekanizmaların bilinmesi oldukça önemlidir. Fakat bu mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılmış değildir. (Gülner ve Demir 2017, Kotsis ve ark. 2010).



Şekil 3.1’de A bölümünde altı çizgili kısımlar, ayrılmak üzere salgılanan bir sinyal dizisini ve korunmuş hem/steroid bağlama alanını belirtmektedir. Yıldız işaretleri, heme bağlanması için gerekli olan iki korunmuş tirozin rezidülerini, yani 82 ve 88’i gösterir. Sayılar, amino asit konumlarını göstermektedir. B bölümündeki kısa çizgiler, dizileri hizalamaya yarayan boşlukları belirtir. Yıldız işaretleri, sıralardaki benzer olan amino asit kalıntılarını gösterir. Altı çizgili olanlar, MAPR ailesinde heme bağlanması için gerekli olan iki korunmuş tirozin kalıntısını göstermektedir (Ohta 2015).

Neudesinin sinyal iletimi esasen kültürü yapılmış öncül sinir hücreleri ve nöronlar kullanılarak çalışılmaktadır (Kimura ve ark. 2005, Kimura ve ark. 2006). Primer kültürlenmiş nöronlardaki neudesinin aktivitesi, mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI-3K) yolları aracılığıyla gerçekleştirilir (Kimura ve ark. 2005). Gi/Go protein inhibitörü boğmaca toksini (PTX), ERK 1/2’nin neudesin tarafından fosforilasyonunu önemli ölçüde kısıtladı, bu da neudesin aktivitesine bir Gi/Go protein bağlı reseptörün aktivasyonunun aracılık edebileceğini gösterir (Kimura ve ark. 2012). Neudesin, ayrıca öncül sinir hücrelerinde bulunan ERK, Akt ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteininin (CREB) fosforilasyonunu kolaylaştırdı ancak neudesinin etkisi primer nöronlardaki durumun aksine PTX tarafından engellenmedi (Kimura ve ark. 2012). Neudesin, öncül sinir hücrelerindeki cAMP seviyelerini artırması nedeniyle bir Gs protein bağlı reseptör, MAPK, protein kinaz A (PKA) ve PI-3K sinyal yollarının aktivasyonunda yer almış olabilir (Kimura ve ark. 2012). Neudesinin sinyal iletim yolunun gelişim sırasında değiştiği görülmektedir. Bugüne kadar, neudesine özgü reseptörler henüz rapor edilmemiştir. Neudesin reseptörünün tanımlanması, neudesinin benzersiz sinyal iletim sisteminin anlaşılması için bir ipucu sağlayabilir.

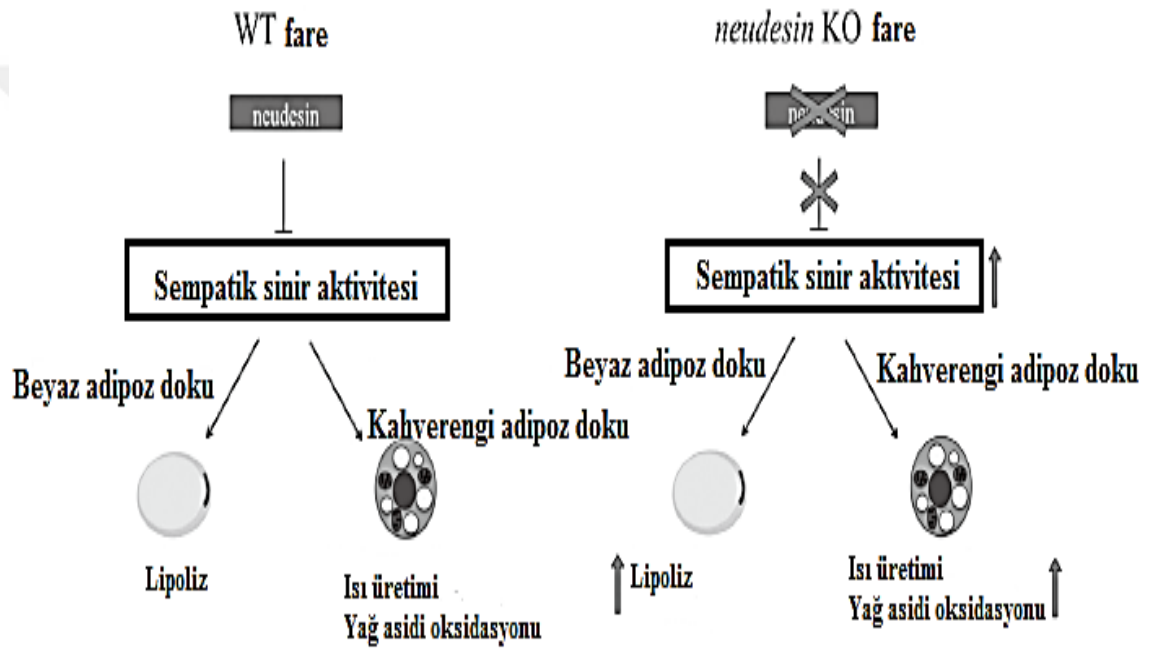
Neudesinin fare embriyosunda özellikle beyin ve spinal korda erişkin farelerde ise beyin (özellikle nöronlar), kalp, akciğer, yağ doku, iskelet kası ve böbrekte üretildiği gösterilmiş olup santral sinir sistemi üzerine de fizyolojik rolü tanımlanmıştır (Ohta ve ark. 2015). Beyin bölgesinin tüm alanlarındaki nöronlarında, özellikle serebral korteks, hipokampus, talamus ve hipotalamusta ifade edilir, ancak

glial hücrelerde ifade edilmemektedir. Rekombinant neudesin, apoptozu azaltarak primer kültürlenmiş fare nöronlarının hayatta kalmasını önemli ölçüde arttırdı, ancak primer kültürlenmiş fare astrositlerinde mitojenik aktivite göstermedi. Buna karşın, neudesin aktivitesinin FGF2'ninkinden farklı olduğunu gösteren hem nörotrofik hem de mitojenik aktiviteleri vardı (Kimura ve ark. 2005). Rekombinant neudesin, öncül sinir hücrelerinin PI-3K ve PKA yolları aracılığıyla mikrotübüle bağlı protein 2 (MAP-2) pozitif nöronlara farklılaşmasına sebep oldu ve öncül sinir hücrelerinde (PI-3K yolu değil) ERK ve PKA yolları boyunca bölünen sinirsel hücre yaygınlaşmasını geçici olarak destekledi (Kimura ve ark. 2012). İlginç bir şekilde, fare nöroblastom (Neuro2a) hücreleri endojen hem in bağılı neudesin üretir (Kimura ve ark. 2012). Negatif kontrol siRNA değil ancak neudesin siRNA transfeksiyonu bağımsız olarak neudesin üreten Neuro2a hücrelerinde hücre sağkalımını ve yayılımını önemli ölçüde azalttı bu da endojen neudesin-heminin sinir sisteminin gelişimi ve korunmasında fizyolojik rol oynamasının beklendiğini düşündürmektedir (Kimura ve ark. 2012). Neudesin-hemin, erken evreyi değil ancak 3T3-L1 preadipositlerde adipojenik uyarıcıya bağımlı adipojenezinin geç evresini önemli ölçüde engelledi (Kimura ve ark. 2009). Buna karşılık, neudesin siRNA transfeksiyonu ve 3T3-L1 preadipositlerinde adipojenezi arttırdı (Kimura ve ark. 2009). Bu sonuçlar ve adipojenez sırasındaki dışa vurum görüntüsü, erken evrede neudesin seviyesindeki azalmanın adipojenez için tetikleyici bir olay olabileceğini ve neudesinin beyazyagdokü ve obezitenin gelişiminde potansiyel roller oynayabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda, hipotamustaki neudesinlerin iştahı düzenlediği bildirilmiştir. Hipotalamik neudesin, iştahın önemli, bir düzenleyicisi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) sinyalleşmesi ile düzenlenmiştir. BDNF tirozin kinaz reseptör B (trkB) sinyalini aktifleştirerek besin alımını ve vücut ağırlığını düzenlemektedir. BDNF'ün bu işlevine bakılarak, BDNF reseptöründe gelişen mutasyona bağılı olarak farelerde aşırı yeme eğilimi ve obezite geliştiği gösterilmiştir. Bu neudesin için fizyolojik bir fonksiyonun ilk raporudur (Kimura ve ark. 2013).

Neudesin molekülünün sempatik aktiviteyi baskıladığı düşünülmektedir. Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde (KO) sempatik sistem aktivitesi, enerji

harcanması, beyaz adipoz dokusunda lipoliz, kahverengi adipoz dokusunda ise yağ asidi oksidasyonu ve ısı üretimi artmaktadır. Bu durumda fareler, zengin yağ içerikli diyetin tetiklediği obeziteye karşı, dirençli hale gelirler (Ohta2015, Ohta2016). Beyaz yağ adipozunda, fazla enerji TG şeklinde depo edilirken, kahverengi yağ adipozu enerjiyi ısı olarak dağıtır ve böylece obezite ile mücadele eder (Ohta 2015). Bu ifade Şekil 3.2’de gösterilmektedir (Ohta 2016). Nörotrofik faktörlerin enerji atılımını arttırdığı bilinmesine rağmen neudesinin bunu baskıladığı görülmüştür (Ohta ve ark. 2015).



**Şekil 3.2:** Neudesin KO farelerde artan sempatik sinir aktivitesi(Ohta 2016)

Çalışmalar, neudesinin ektopik ekspresyonunun MCF-7 meme kanseri hücrelerinde yayılma kapasitesini ve tümör oluşumunu arttırdığını göstermiştir (Han ve ark. 2012). Hem bağlayıcı protein neudesin merkezi sinir sistemi ve göğüs tümör hücreleri dahil olmak üzere çeşitli dokularda geniş ölçüde ortaya çıkar ve hücre farklılaşması ve hayatta kalma gibi bir dizi işlevi vardır (Tablo 3.1).

**Tablo3.1:** Neudesin fonksiyonları (Ohta ve ark. 2015).

<b>Kazanılan fonksiyon</b>	<b>Fonksiyon kaybı</b>	<b>Fonksiyon yeri</b>	<b>Referanslar</b>
<b>SİNİR FONKSİYONLARI</b>			
Nörotrofik aktivite		Kültürlenmiş nöron öncü hücreleri	Kimura ve ark., 2005
Farklılaşma faaliyeti		Kültürlenmiş nöral öncü hücreler	
Hücre çoğalma aktivitesi		Kültürlenmiş nöral öncü hücreler	Kimura ve ark., 2006
	Hücre çoğalmasının/sağkalımının inhibisyonu	Kültürlenmiş Neuro2a hücreleri	Kimura ve ark., 2008
Gıda alımında azalma		Fareler	Byerly ve ark., 2013
	Endişe benzeri davranış	Fareler	Ohta ve diğerleri, 2015
<b>ENERJİ METABOLİZMASI</b>			
Adipogenezin inhibisyonu		Kültürlenmiş 3T3-L1 hücreleri	Kimura ve ark., 2009
	Adipogenezin teşviki	Kültürlenmiş 3T3-L1 hücreleri	Kimura ve ark., 2009
	HFD kaynaklı obezite/metabolik diskfonksiyona direnç	Fareler	Ohta ve diğerleri, 2015
	Artan sempatik aktivite	Fareler	Ohta ve diğerleri, 2015
	Artan enerji tüketimi	Fareler	Ohta ve diğerleri, 2015
	Kahverengi yağ dokuda artan ısı üretimi/yağ oksidasyonu	Fareler	Ohta ve diğerleri, 2015
	Beyaz yağ dokuda artmış lipoliz	Fareler	Ohta ve diğerleri, 2015
<b>Tümörgeenez</b>			
İnvazivlik etkinliği		Kültürlenmiş MCF hücreleri	Han ve ark. , 2012
Tümör gelişimi		Kültürlenmiş MCF hücreleri	Han ve ark. , 2012
	Hücre büyümesinin inhibisyonu	Kültürlenmiş kanser hücreleri	Stefanska ve diğerleri, 2014
	İnvazivlik inhibisyonu	Kültürlenmiş kanser hücreleri	Stefanska ve diğerleri, 2014



#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Endokrinolojisi Anabilim Dalına başvuran yaşları 10-17 yaşları arasındaki obezite tanısı almış 58 adolesan alındı. 30 sağlıklı adolesandan kontrol grubu oluşturuldu. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01/08/2019 tarih ve 2019/08 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Olgular seçilirken kilo, boy, cinsiyet, yaş ve tansiyon ölçümleri fiziksel muayene sırasında kayıt edilerek prospektif olarak değerlendirildi. Diyabet hastalığının varlığı, herhangi bir kronik hastalığın varlığı, endokrin patolojisi saptanan, ilaç kullanım öyküsü olan ve 10-17 yaş aralığı dışında olmak, çalışmaya alınmaya red kriterleri olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak; boyu, kilosunu normal persentillerde sağlıklı olgular alındı.

Obezite tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiği kriterler dikkate alınarak konuldu (Tablo 2.4). Obez hastaları hastalık aktivitesine göre kendi içinde obez (n=15) ve morbid obez (n=43) olarak ayrıldı. Tüm olguların standart yöntemler ile ağırlıkları ve boyları ölçüldü. DSÖ'nün tanımladığı ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup>(cm) formülü ile VKİ hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre Türk çocuklarına ait olan eğrilerden VKİ'ye karşılık gelen persentil değerleri bulundu. 5-85 persentil aralığı normal kilolu, ≥95 persentil obez, ≥99 persentil morbid obez olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi değerleri, ÇEDD'in önerdiği 'Child Metrics' programı ile standart sapma skorları 'SDS' olarak ifade edildi. Metabolik sendrom tanısı IDF kriterlerine göre konuldu (Tablo 2.10). Bel çevresi ≥90 persentil olan ve AKŞ≥100 mg/dL, SKB ≥130 veya DKB ≥85 mmHg, TG≥150 mg/dL, HDL-K <40 mg/dL (16 yaş üzeri HDL-K erkeklerde <40mg/dL, kızlarda <50 mg/dL) kriterlerinden en az ikisinin varlığında konuldu. Dislipidemi tanısı TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu kriterleri kullanıldı (Tablo 2.12). TK>170 mg/dL, TG>90 mg/dL ve HDL<45 mg/dL varlığında dislipidemi tanısı konuldu. Hipertansiyon tanısı TEMD Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu kriterleri kullanıldı (TEMD 2019). Uygun koşullarda SKB, DKB ölçüldü yaş, boy ve cinsiyete göre 95.persentilin üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi. İnsülin direncinin varlığını belirlemek için; HOMA – IR indeksi =

(açlık insülin ( $\mu\text{IU} / \text{ml}$ ) x açlık glukoz ( $\text{mg}/\text{dl}$ ) ) /405 formülü kullanıldı (TEMD 2009). Erkek adolesanlarda HOMA-IR indeksinin  $>5,22$  kız adolesanlarda  $>3,82$  olması insülin direnci varlığı olarak değerlendirildi (Rabe ve ark 2008, Conwell ve ark. 2004, Kurtoğlu ve ark. 2010).

Çalışma grubundaki gönüllülerin ailelerine bilgi verildikten sonra 5 cc kan numunesi alındı. Bu numuneler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi serum örnekleri elde edildi. Çalışma için serumlar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'lik dondurucuda saklandı ve bu örneklerin neudesin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda neudesin düzeyi ölçüldü. Serum glukoz, TK, TG, HDL-K düzeyleri Roche Cobas 8000 Biyokimya-Hormon cihazı ile enzimatik kolorimetrik yöntem, insülin düzeyi elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü. LDL düzeyleri Friedewald formülü;  $\text{LDL}(\text{mg}/\text{dL}) = \text{TK}(\text{mg}/\text{dL}) - (\text{TG}(\text{mg}/\text{dL})/5) - \text{HDL}(\text{mg}/\text{dL})$  kullanılarak hesaplandı (Friedewald ve ark. 1972).

#### 4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur (Tablo 5.1)

**Tablo 4.1:** Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.

CİHAZ-TEKNİK MALZEMELER	MARKA
Soğutmalı Santrifüj	Rotina
Otomatik Pipet	Scorex
Buzdolabı ( $2-8^{\circ}\text{C}$ )	Uğur
Derin Dondurucu ( $-80^{\circ}\text{C}$ )	Panasonic
Vorteks	DLAB MX-S
Biyokimya-Hormon Cihazı	Roche Cobas 8000
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek

## 4.2. Uygulanan Yöntemler

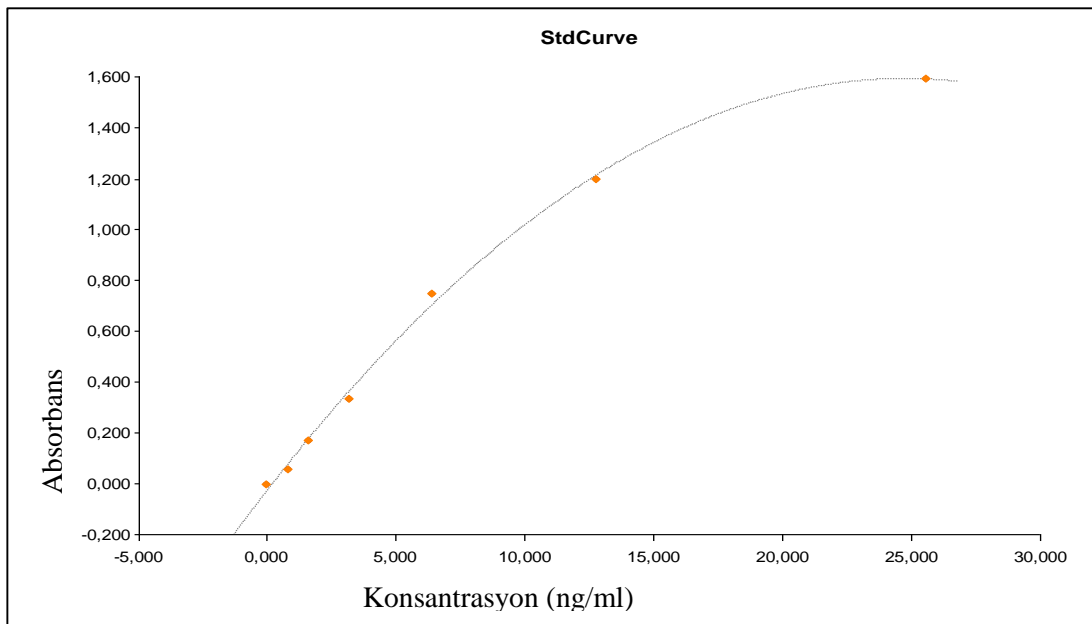
### 4.2.1. Ölçüm Metodlarının İncelenmesi.

#### 4.2.1.1. Neudesin Ölçümü: Neudesin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

(Bioassay Technology Laboratory – E4258Hu nolu Human Neudesin ELISA Kit).

**Prensip:** İnsan serum neudesin ölçümü için antikor sandviç tekniği kullanıldı. Standartlar ve serum numuneleri neudesin monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara ilave edildi ve serum numunelerinde mevcut olan neudesin, antikorlara bağlanması gerçekleşti. Ardından biyotinlenmiş neudesin antikoruna eklendi ve numunedeki neudesine bağlanma gerçekleşti. Sonrasında Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinlenmiş neudesin antikoruna bağlandı. İnkübasyon ve yıkama sonrası serbest haldeki enzimler (HRP) uzaklaştırıldı. Substrat eklendi ve oluşan renk değişikliği ile neudesin konsantrasyonu hesaplandı.

**Hesap:** Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin neudesin konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı (Grafik 4.1).



**Grafik 4. 2:** Neudesin kalibrasyon eğrisi

### 4.3. İstatistik Değerlendirme

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Parametreler, nonparametrik ve parametrik dağılımına göre değerlendirmeye alındı. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incelenmesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testlere Student-t testi uygulandı. Nonparametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Withney U testi uygulandı. Pearson korelasyon analizi ile parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldı. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler stepwise lineer regresyon analizi ile modellendi. Tüm istatistik analizler SPSS 22,0 programı ile gerçekleştirildi ve  $p$  değerlerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### **Obez adolesan hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 5.1):**

Neudesin kontrol grubunda obez hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,013$ ). Obez hastalarda VA, VASDS, BOYSDS, VKİ, VKİSDS, bel/kalça, glukoz, insülin, kolesterol, trigliserid, HOMA-IR, SKB, DKB kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  sırasıyla).

### **Obez adolesan hastalarda hastalık aktivitesi obez ve morbid obez gruplarına göre incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 5.2):**

Obez hastalarda neudesin düzeyi ve boy, morbid obez hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,043$ ,  $p=0,046$  sırasıyla). Morbid obez hastalarda VASDS, VKİ, VKİSDS, insülin, HOMA-IR obez hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,005$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,036$ ,  $p=0,029$  sırasıyla).

### **Obez adolesan hastalarda metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan hastalar arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi (Şekil 5.3):**

Neudesin düzeyi metabolik sendromu olan grupta olmayanlara göre anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,259$ ). Obez hastalarda metabolik sendromu olan grupta olmayanlara göre VKİ, bel/kalça, glukoz, insülin, HOMA-IR, SKB, DKB anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,048$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,020$ ,  $p=0,026$  sırasıyla).

### **Obez adolesan hastalarda HOMA-IR'ya göre insülin direnci olan ve olmayanların istatistiksel değerlendirilmesi (Şekil 5.4):**

Neudesin düzeyi insülin direnci olan grupta olmayanlara göre anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,246$ ). Obez hastalarda insülin direnci olan grupta olmayanlara göre VKİSDS, glukoz, insülin, HOMA-IR anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,020$ ,  $p=0,031$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  sırasıyla).

**Obez adolesan hastalarda hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi (Şekil 5.5):**

Neudesin düzeyi hipertansiyon olan grupta olmayanlara göre anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,523$ ). Obez hastalarda hipertansiyon olan grupta olmayanlara göre VA, glukoz, insülin, HOMA-IR, SKB, DKB anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,048$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  sırasıyla).

**Obez adolesan hastalarda dislipidemi olan ve olmayan hastalar arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi. (Şekil 5.6):**

Neudesin düzeyi dislipidemi olan grupta olmayanlara göre anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,259$ ). Obez hastalarda dislipidemi olan grupta olmayanlara göre kolesterol, TG anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,017$ ,  $p=0,000$  sırasıyla).

**Obez adolesan hasta grubuna uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 5.2):**

Hasta ve kontrol grubuna uygulanan korelasyon analizinde neudesin ile VKİSDS arasında negatif korelasyon saptandı ( $r= -0,40$ ,  $p=0,000$ ). Yaş ile VA, boy arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,503$   $p<0,01$ -  $r=0,659$   $p<0,01$  sırasıyla). VA ile VASDS, boy, BOYSDS, VKİ, VKİSDS, insülin, TG, HOMA-IR, DKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,750$   $p<0,01$ -  $r=0,723$   $p<0,01$ -  $r=0,278$   $p<0,05$ -  $r=0,690$   $p<0,01$ -  $r=0,572$   $p<0,01$ -  $r=0,396$   $p<0,01$ -  $r=0,322$   $p<0,05$ -  $r=0,357$   $p<0,01$ -  $r=0,340$   $p<0,01$  sırasıyla), VA ile kolesterol, HDL, LDL arasında negatif korelasyon ( $r= -0,279$   $p<0,05$ -  $r= -0,309$   $p<0,05$ -  $r= -0,289$   $p<0,05$  sırasıyla) bulundu. VASDS ile boy, BOYSDS, VKİ, VKİSDS, insülin, SKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,379$   $p<0,01$ -  $r=0,391$   $p<0,01$ -  $r=0,685$   $p<0,01$ -  $r=0,782$   $p<0,01$ -  $r=0,262$   $p<0,05$ -  $r=0,340$   $p<0,01$  sırasıyla) bulundu. Boy ile BOYSDS arasında pozitif korelasyon ( $r=0,458$   $p<0,01$ ), LDL arasında ise negatif korelasyon ( $r= -0,308$   $p<0,05$ ) bulundu. VKİ ile VKİSDS, bel/kalça, insülin, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon ( $r=0,884$   $p<0,01$ -  $r=0,392$   $p<0,01$ -  $r=0,338$   $p<0,01$ -  $r=0,297$   $p<0,05$  sırasıyla), VKİ ile HDL arasında negatif korelasyon ( $r= -0,304$   $p<0,05$ ) bulundu. VKİSDS ile insülin, SKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,282$   $p<0,05$ -  $r=0,259$   $p<0,05$  sırasıyla) bulundu. Glukoz ile insülin, HOMA-IR, SKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,401$   $p<0,01$ -  $r=0,517$

$p<0,01$ -  $r=0,276$   $p<0,05$  sırasıyla) bulundu. İnsülin ile HOMA-IR, , SKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,968$   $p<0,01$ -  $r=0,263$   $p<0,05$  sırasıyla), insülin ile HDL arasında negatif korelasyon ( $r= -0,340$   $p<0,01$ ) bulundu. Kolesterol ile HDL, LDL arasında pozitif korelasyon ( $r=0,303$   $p<0,05$ -  $r=0,779$   $p<0,01$  sırasıyla) bulundu. TG ile HDL arasında negatif korelasyon ( $r= -0,445$   $p<0,01$ ) ve HDL ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon ( $r= -0,308$   $p<0,05$ ) bulundu. HOMA-IR ile SKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,264$   $p<0,05$ ) ve SKB ile DKB arasında pozitif korelasyon ( $r=0,419$   $p<0,01$ ) bulundu.

**Kontrol grubuna uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 5. 3):**

Yaş ile VA, boy, glukoz arasında pozitif korelasyon ( $r=0,522$   $p<0,01$ -  $r=0,608$   $p<0,01$ -  $r=0,524$   $p<0,01$  sırasıyla) bulundu. VA ile boy, BOYSDS arasında pozitif korelasyon ( $r=0,866$   $p<0,01$ -  $r=0,391$   $p<0,05$  sırasıyla), VA ile kolesterol, HDL, LDL arasında negatif korelasyon ( $r= -0,461$   $p<0,05$ -  $r= -0,382$   $p<0,05$ -  $r= -0,512$   $p<0,01$  sırasıyla) bulundu. VASDS ile VKİ, VKISDS arasında pozitif korelasyon ( $r=0,646$   $p<0,01$ -  $r=0,666$   $p<0,01$  sırasıyla) bulundu. Boy ile glukoz arasında pozitif korelasyon ( $r=0,459$   $p<0,05$ ) ve boy ile kolesterol, TG, LDL arasında negatif korelasyon ( $r= -0,462$   $p<0,05$ -  $r= -0,403$   $p<0,05$ -  $r= -0,507$   $p<0,01$  sırasıyla) bulundu. VKİ ile VKISDS, bel/kalça arasında pozitif korelasyon ( $r=0,493$   $p<0,01$ -  $r=0,415$   $p<0,05$  sırasıyla) bulundu. VKISDS ile LDL arasında pozitif korelasyon ( $r=0,386$   $p<0,05$ ), insülin ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon ( $r=0,982$   $p<0,01$ ), kolesterol ile LDL arasında pozitif korelasyon ( $r=0,570$   $p<0,01$ ), trigliserid ile HDL arasında pozitif korelasyon ( $r=0,378$   $p<0,05$ ) bulundu.

**Tüm çalışma grubuna uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Şekil 5.7):**

Tüm çalışma grubuna uygulanan korelasyon analizinde neudesin ile VKISDS düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r= -0,40$ ,  $p=0,000$ ).

**Tablo 5.1:** Obez adolesan hasta grubu ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.

ANA GRUP PARAMETRE	OBEZ GRUBU (n=58)	KONTROL GRUBU (n=30)	p DEğERİ
Yaş (yıl)	13,68±2,01	12,96±2,50	0,150
VA (kg)	84,28±17,42	53,38±11,76	0,000***
VASDS	3,14±0,95	0,08±1,00	0,000***
Boy (cm)	161,34±11,00	162,46±12,81	0,670
BOYSDS	0,76±0,98	-0,04±1,11	0,001**
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32,46±4,61	19,90±2,85	0,000***
VKİSDS	2,70±0,60	0,27±0,63	0,000***
Bel/Kalça	0,86±0,07	0,83±0,03	0,026*
Glukoz (mg/dL)	96,29±9,46	89,92±4,34	0,001**
İnsülin (µIU/ dL)	28,77(7,46-93,21)	7,41(3,40-12,0)	0,000***
Kolesterol (mg/dL)	148,53±24,87	129,81±15,69	0,000***
TG (mg/dL)	103,07(33-342)	79,64(44-122)	0,019*
HDL (mg/dL)	47,10±11,63	44,30±8,34	0,245
LDL (mg/dL)	81,33±22,44	73,49±15,67	0,091
HOMA-IR	6,99(1,46-26,01)	1,64(0,76-2,81)	0,000***
SKB (mmHg)	120,81(90-160)	110,07(100-120)	0,000***
DKB (mmHg)	82,29(52-105)	74,47(70-80)	0,000***
Neudesin (ng/mL)	2,99(1,14-6,17)	4,00(1,76-10,91)	0,013*

\* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı



**Tablo 5.2:** Obez adolesan hastaların, hastalık aktivitesine göre incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.

ANA GRUP PARAMETRE	OBEZ GRUBU (n=15)	MORBİD OBEZ GRUBU (n=43)	p DEĞERİ
Yaş (yıl)	14,27±1,65	13,48±2,10	0,192
VA (kg)	77,24±11,36	86,73±18,57	0,069
VASDS	2,55±0,77	3,35±0,93	0,005**
Boy (cm)	166,20±9,99	159,65±10,93	0,046*
BOYSDS	1,04±0,90	0,66±0,99	0,198
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,90±1,77	34,06±4,21	0,000***
VKİSDS	2,02±0,29	2,94±0,49	0,000***
Bel/Kalça	0,83±0,06	0,87±0,08	0,066
Glukoz (mg/dL)	93,80±8,82	97,16±9,62	0,239
İnsülin (µIU/ dL)	21,36(10,69-31,88)	31,35(7,46-93,21)	0,036*
Kolesterol (mg/dL)	152,47±24,75	147,16±25,06	0,482
TG (mg/dL)	96,93(45-157)	105,21(33-342)	0,597
HDL (mg/dL)	49,87±15,53	46,14±9,98	0,289
LDL (mg/dL)	82,67±18,04	80,86±23,96	0,791
HOMA-IR	4,90(2,81-7,36)	7,71(1,46-26,01)	0,029*
SKB (mmHg)	117,33(100-133)	122,02(90-160)	0,201
DKB (mmHg)	81,27(65-90)	82,65(52-105)	0,631
Neudesin (ng/mL)	3,57(1,71-6,17)	2,79(1,14-4,50)	0,043*

\* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

**Tablo 5.3:** Obez adolesan hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r).

	Yaş (yıl)	VA (kg)	VASDS	Boy (cm)	BOYSDS	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	VKİSDS	Bel/Kalça	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (µIU/ dL)	TK (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HOMA-IR	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Neudesin (ng/mL)	
Yaş (yıl)	1																		
VA (kg)	0,503**	1																	
VASDS	0,206	0,750**	1																
Boy (cm)	0,659**	0,723**	0,379**	1															
BOYSDS	-0,046	0,278*	0,391**	0,458**	1														
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,097	0,690**	0,685**	0,039	-0,076	1													
VKİSDS	-0,054	0,572**	0,782**	-0,078	-0,059	0,884**	1												
Bel/Kalça	0,056	0,209	0,049	-0,062	-0,048	0,392**	0,192	1											
Glukoz (mg/dL)	0,027	0,008	0,036	-0,017	-0,013	-0,031	-0,008	-0,011	1										
İnsülin (µIU/ dL)	0,077	0,396**	0,262*	0,182	0,010	0,338**	0,282*	0,157	0,401**	1									
TK (mg/dL)	-0,178	-0,279*	-0,184	-0,249	-0,064	-0,090	-0,149	0,027	0,083	-0,066	1								
TG (mg/dL)	0,028	0,322*	0,139	0,223	0,020	0,221	0,141	0,133	-0,133	0,204	0,130	1							
HDL (mg/dL)	0,002	-0,309*	-0,170	-0,105	0,184	-0,304*	-0,251	-0,088	-0,034	-0,340**	0,303*	-0,445**	1						
LDL (mg/dL)	-0,248	-0,289*	-0,221	-0,308*	-0,184	-0,056	-0,105	-0,068	0,193	-0,053	0,779**	0,169	-0,012	1					
HOMA-IR	0,086	0,357**	0,242	0,165	0,001	0,297*	0,245	0,160	0,517**	0,968**	-0,060	0,155	-0,308*	-0,034	1				
SKB (mmHg)	-0,024	0,252	0,340**	0,208	0,159	0,084	0,259*	0,005	0,276*	0,241	-0,148	0,158	-0,183	-0,075	0,264*	1			
DKB (mmHg)	0,054	0,340**	0,239	0,231	0,122	0,183	0,236	0,099	0,124	0,263*	-0,191	0,232	-0,145	-0,092	0,256	0,419**	1		
Neudesin (ng/mL)	0,117	0,045	-0,215	0,176	-0,079	-0,095	-0,220	0,044	0,032	0,165	0,022	0,117	-0,074	0,046	0,169	-0,091	0,020	1	

\* p&lt;0.05- \*\*p&lt;0.01- \*\*\*p&lt;0.001

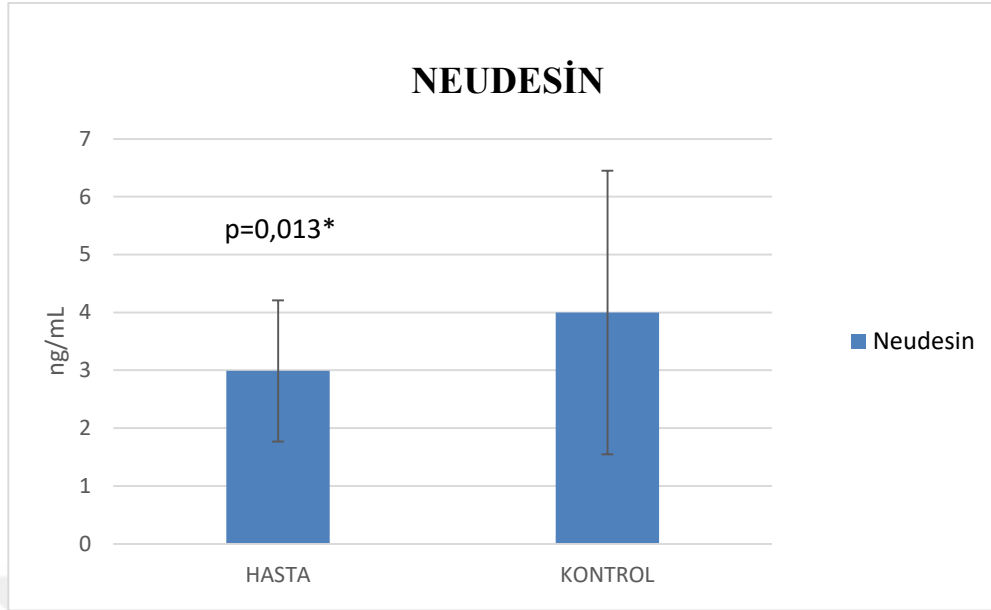
VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, TK:Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Yüksek dansiteli lipoprotein , SKB:Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

**Tablo 5.4:** Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r).

	Yaş (yıl)	VA (kg)	VASDS	Boy (cm)	BOYSDS	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	VKİSD S	Bel/Kalça	Glukoz (mg/dL)	İnsulin (µIU/dL)	TK (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HOMA-IR	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Neudesin (ng/m L)	
Yaş (yıl)	1																		
VA (kg)	0,522**	1																	
VASDS	-0,044	0,138	1																
Boy (cm)	0,608**	0,866**	-0,018	1															
BOYSDS	0,177	0,391*	0,318	0,209	1														
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,112	0,321	0,646**	0,223	0,336	1													
VKİSDS	-0,345	-0,185	0,666**	-0,229	0,028	0,493**	1												
Bel/Kalça	0,134	0,169	0,174	0,083	0,197	0,415*	0,202	1											
Glukoz (mg/dL)	0,524**	0,187	-0,145	0,459*	0,172	0,165	-0,318	0,201	1										
İnsulin (µIU/ dL)	-0,272	0,023	0,070	0,056	0,099	0,249	0,243	-0,118	-0,006	1									
TK (mg/dL)	-0,326	-0,461*	0,229	-0,462*	-0,088	0,053	0,304	0,093	0,001	-0,105	1								
TG (mg/dL)	-0,230	-0,220	0,031	-0,403*	0,026	-0,120	0,178	0,305	-0,240	-0,222	0,339	1							
HDL (mg/dL)	-0,183	-0,382*	-0,035	-0,331	-0,282	-0,119	0,033	0,071	-0,223	-0,296	0,350	0,378*	1						
LDL (mg/dL)	-0,335	-0,512**	0,070	-0,507**	-0,184	-0,035	0,386*	-0,161	-0,146	0,306	0,570**	0,019	-0,216	1					
HOMA-IR	-0,181	0,066	0,042	0,148	0,129	0,129	0,181	-0,074	0,178	0,982**	-0,094	-0,261	-0,338	0,271	1				
SKB (mmHg)	0,108	-0,054	0,040	-0,014	-0,145	0,066	0,007	-0,227	-0,096	-0,144	-0,013	-0,264	0,033	0,144	-0,161	1			
DKB (mmHg)	-0,018	0,160	0,223	0,176	-0,112	0,160	0,128	0,086	-0,070	0,021	-0,187	0,056	0,135	-0,314	0,012	0,163	1		
Neudesin (ng/m L)	0,228	0,302	-0,204	0,168	-0,014	0,006	-0,145	0,306	0,082	0,078	0,076	0,357	-0,048	-0,030	0,091	-0,339	-0,207	1	

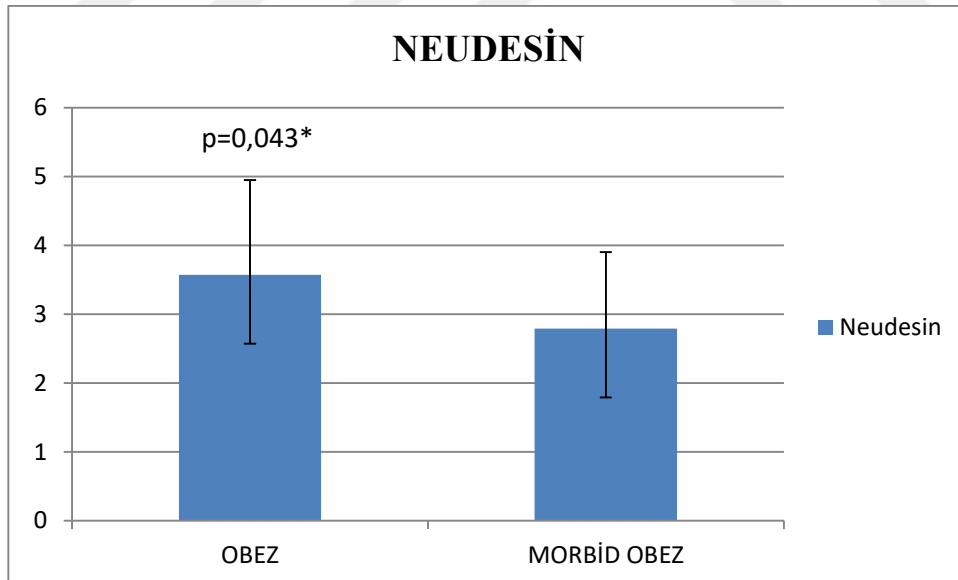
\* p&lt;0.05- \*\*p&lt;0.01- \*\*\*p&lt;0.001

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı



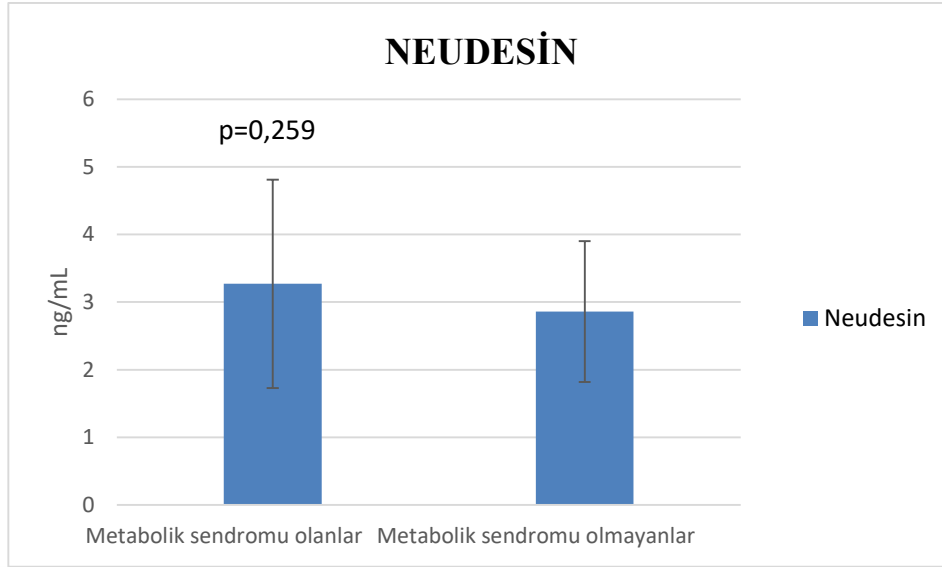
\* p<0.05- \*\*p<0.01- \*\*\*p<0.001

**Şekil 5.1:** Obez adolesan hasta grubu ve kontrol gruplarına göre neudesin düzeylerinin dağılımı.



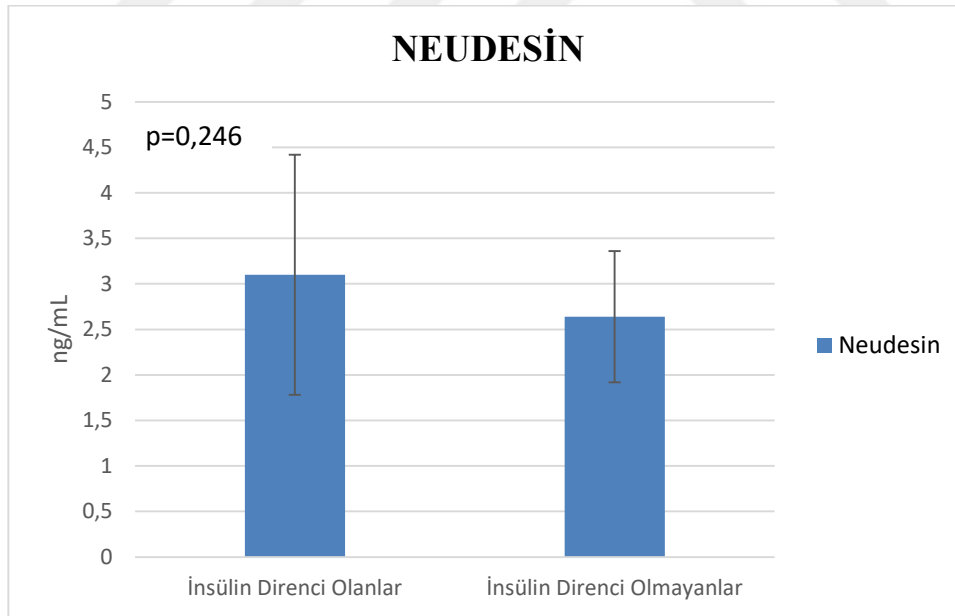
\* p<0.05- \*\*p<0.01- \*\*\*p<0.001

**Şekil 5.2:** Obez adolesanlarda hastalık aktivitesine göre serum neudesin düzeylerinin dağılımı.



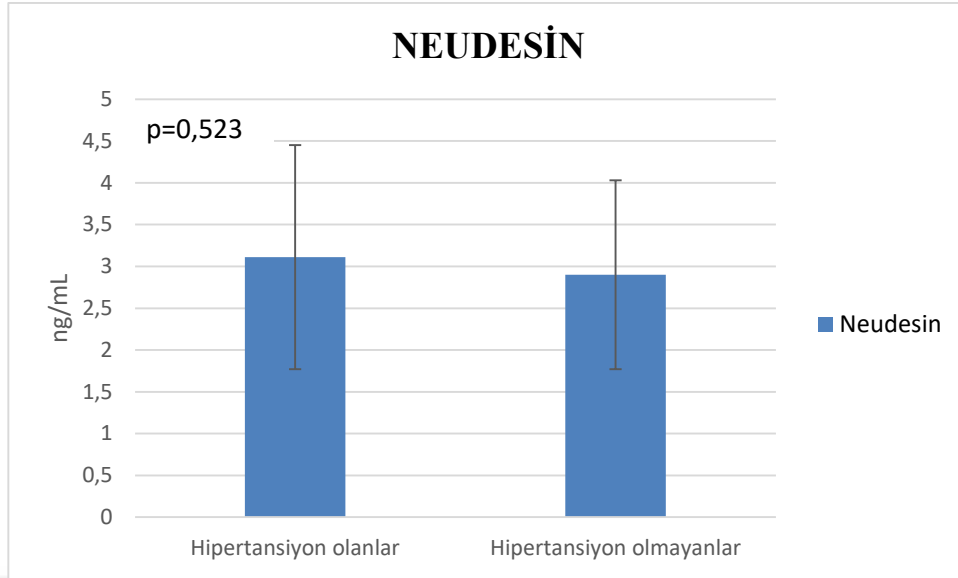
\* p<0.05- \*\*p<0.01- \*\*\*p<0.001

**Şekil 5.3:** Obez hastalarda metabolik sendromu olan ve olmayanlar arasında serum neudesin düzeylerinin dağılımı.



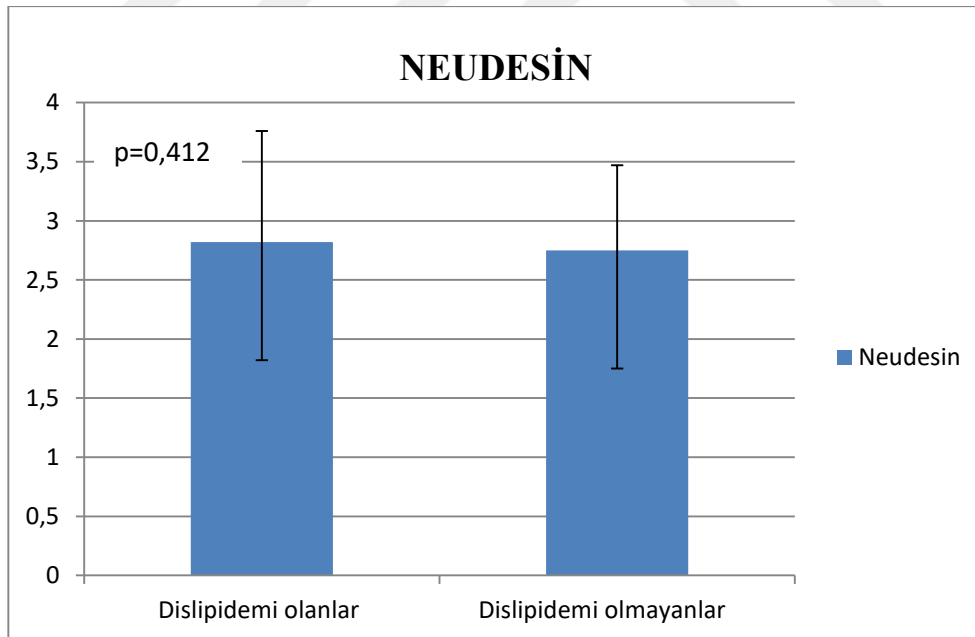
\* p<0.05- \*\*p<0.01- \*\*\*p<0.001

**Şekil 5.4:** Obez hastalarda HOMA-IR'ya göre insülin direnci olan ve olmayanlar arasında neudesin düzeylerinin dağılımı.



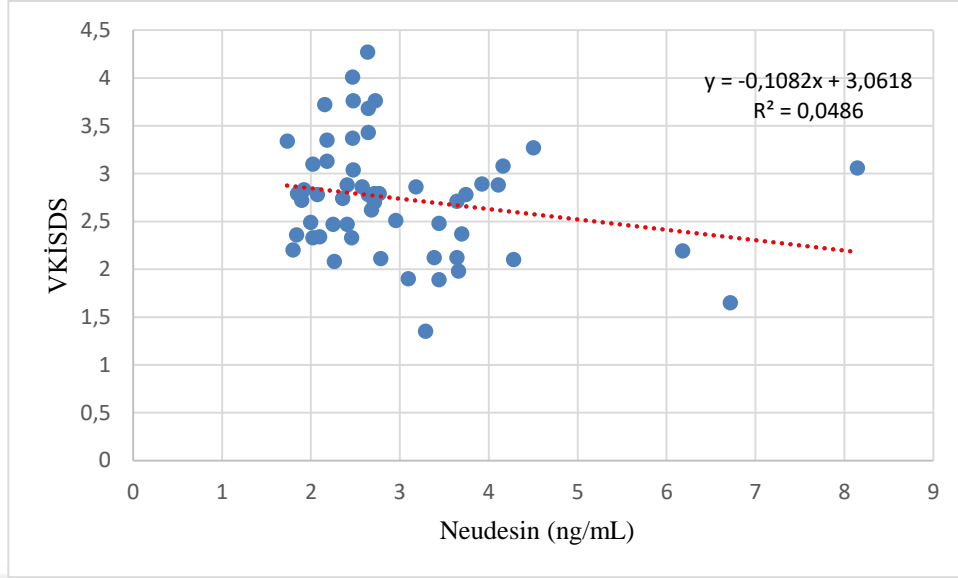
\* p<0.05- \*\*p<0.01- \*\*\*p<0.001

**Şekil 5.5:** Obez hastalarda hipertansiyonu olan ve olmayanlar arasında serum neudesin düzeylerinin dağılımı.



\* p<0.05- \*\*p<0.01- \*\*\*p<0.001

**Şekil 5.6:** Obez hastalarda dislipidemisi olan ve olmayanlar arasında serum neudesin düzeylerinin dağılımı.



## 6. TARTIŞMA

Obezite, küçük yaşlardan itibaren görülen enerji metabolizması bozukluğudur. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile ilişkili bozukluklar halk sağlığı için önemli bir sorundur (Gürel 2001, Zitsman 2019). Endokrin organ olan adipoz dokudan birçok sitokin salgılanmaktadır. Bu sitokinlerin; karbonhidrat, yağ metabolizmasında, inflamasyonda tokluk ve açıklık sinyal yollarında önemli rolleri bulunmaktadır. Son yıllarda başlıca adipoz dokudan ve santral sinir sisteminden salgılanan ve nörotrofik aktiviteye sahip olduğu bildirilen bir molekül olan neudesinin obezitenin patofizyolojisinde rol oynadığı yönünde güçlü kanıtlar ortaya çıkmaktadır (Ohta ve ark. 2015). Ancak bu molekülün obezite ve obezitenin neden olduğu hastalıklardaki rolü ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Çalışmamızda serum neudesin düzeyleri obez adolesan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ( $p=0,013$ ). Literatürde obez hastalarda serum neudesin düzeylerini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Bu açıdan çalışmamız obezitede neudesin düzeylerini araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir. Ancak obezite ile ilişkili bozukluklar olan PCOS, T1DM ve T2DM'li hastalarda serum neudesin düzeylerini araştıran üç çalışmaya rastlanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Bozkaya ve ark.'ları (2020) yaş ve VKİ eşleştirilmiş erişkin PCOS hastalarında dolaşımdaki neudesin seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu çalışmada hasta grubunun VKİ'leri (ortalama  $26.60 \pm 4.48$ ) gerçekte tam olarak obez sınıflandırmasında olması gereken değerlerin altında kalmaktadır. Normalde 25-29,99 arası değerler fazla kilolu,  $>30$  olanlar ise obez olarak tanımlanması gerekirdi. Bu açıdan tam olarak bizim çalışmamızdaki obez grupla eşleşmediği görülmektedir. Bu sonuçların aksini bildiren çalışmalarda vardır. Kratochvilova ve ark.'ları (2019) obezite ve T2DM'nin etkilerinin yanı sıra, seçilen kilo azaltıcı müdahalelerin serum neudesin seviyeleri ve yağ dokusu (mesajcı Ribo Nükleik asit) mRNA ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışmalarında, T2DM olan ve olmayan erişkin obez bireylerde bazal serum neudesin konsantrasyonlarını sağlıklı zayıf kontrol deneklerinden farklı bulamamıştır. Son olarak da Polkowska ve ark.'ları (2019) çalışmalarını yeni tanı almış T1DM'li 60



adolesan hasta ve 70 sağlıklı kontrol grubu ile oluşturmuştur. Serum neudesin düzeylerini T1DM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada, dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının obez olmaması ( $VKİ < 25$ ) ve diyabetik hastalar olması nedeniyle bizim sonuçlarımızla karşılaştırmak tam olarak doğru değildir. Bu çalışmaları bizim çalışmamızla birlikte değerlendirdiğimizde serum neudesin düzeylerini değerlendiren klinik çalışmaların oldukça yetersiz olduğu görülmektedir.

Neudesin düzeylerini, hayvanlarda ve hücre kültüründe araştıran çalışmaları değerlendirdiğimizde; Kimura ve ark.'larının 2009 ve 2013 yıllarındaki iki ayrı çalışmalarında neudesin molekülünün erken dönemde yağ hücre farklılaşması esnasında adipogenezi baskıladığı ve neudesin yönetimli progesteron etkilerin enerji harcanmasını azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda sempatik aktiviteyi baskıladığı, iştah mekanizmasında pozitif düzenleyici nörotrofik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların aksine Byerly ve ark. (2013) merkezi sinir sistemi tarafından salgılanan nörotrofik faktörlerin iştah üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, hipotalamik NENF mRNA'sının, iştahın düzenleyicisi olan BDNF sinyalleşmesi ile düzenlendiğini ( $p=0,000$ ), rekombinant NENF verildiğinde de anoreksijenik rolü olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda serum neudesin düzeyinin obez grupta düşük bulunması Kimura ve ark.'larının 2009 ve 2013 yıllarındaki iki ayrı çalışmaları ile uyumludur. Bizim sonuçlarımız neudesinin in vivo oreksijenik ve nörotrofik etkiler ile sempatik aktivitenin azalmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda serum neudesin düzeyleri morbid obez grupta obez gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0,043$ ). Bizim çalışmamızı destekler şekilde Bozkaya ve ark.'ları (2020) obezite ile ilişkili metabolik bir hastalık olan PCOS hastalarını,  $VKİ$ 'lerine göre yapılan alt gruplamada erişkin 37 obez PCOS hastasında, 36 zayıf PCOS hastasına ve zayıf kontrol grubuna oranla daha düşük serum neudesin düzeyleri saptamışlardır (sırasıyla  $p < 0,034$ ,  $p < 0,041$ ). Obezitenin artışına yanıt olarak serum neudesin düzeylerindeki azalmaya eğilim gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu cevaba yanıt olarak yağ dokusunda lipoliz, enerji kullanımı ve yağ oksidasyonunu arttırarak obeziteyi engellemeye çalıştığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda neudesin ile VKİSDS negatif yönde korele bulundu ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,000$ ). Ancak obez hasta grubunda aynı korelasyon gösterilememiştir. Fakat diğer çalışmalarda neudesin ile VKİ arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kratochvilova ve ark'ları (2019) serum neudesin seviyelerinin duodenal-jejunal bypass liner implantasyonu (DJBL) geçiren hastalarda ve akut açlık uygulanan grupta VKİ ile negatif korele (sırasıyla  $r = -0,314$ ;  $p = 0,016$ ,  $r = -0,770$ ;  $p = 0,009$ ) bulmuşlardır. Akut açlık uygulanan hastalarda 72 saate kadar neudesin düzeylerinde devamlı bir azalma görülmüştür. Bu da bize erişkinlerde farklı müdahalelerle ve farklı dönemlerde serum neudesin düzeylerinin değiştiğini düşündürmüştür. Polkowska ve ark.'ları (2019) 10 yıla varan uzun süreli T1DM'li çocuklardaki serum neudesin seviyeleri ile VKİ arasında korelasyon saptamıştır. Bizim çalışmamızda benzer ilişkinin gösterilememesinin nedeni vaka grubunun kısıtlı olmasında kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Obezite bozulmuş açlık glukozu, HT, dislipidemi, metabolik sendrom gibi birçok bozukluğun altta yatan en önemli nedenidir. Metabolik sendrom ise obezite sonucu gelişen insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, dislipidemi ve tansiyon artışı ile ilişkilidir. Çalışmamızda obez adolesanlarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom açısından yaptığımız değerlendirmede metabolik sendrom olan  $n = 18$  (%31), olmayan  $n = 40$  (%69) adolesan tespit edildi. Ülkemizdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bir oranda bulunmuştur (Sarı ve ark. 2019). Çalışmamızda serum neudesin düzeyleri metabolik sendromu olan adolesanlarda metabolik sendromu olmayan adolesanlara göre yükselme eğiliminde bulunmuş fakat istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p = 0,259$ ). Obez çocuklarda insülin direnci, metabolik sendrom olmadan da görülebilir. İnsülin direncinin gelecekte metabolik sendroma sebep olacağı aşıkardır. Bu nedenle çocuklarda insülin direnci için önlemler alınarak metabolik sendrom görülme sıklığının azaltılabileceği vurgulanmaktadır (Sanchez ve ark. 2013). Kurtoğlu ve ark.'ları (2010) puberte döneminde yağ doku dağılımında ve hormonal değişiklikler sebebiyle fizyolojik olarak geçici insülin direnci geliştiğinden yola çıkarak, HOMA- IR için puberte döneminde erkek ve kız çocuklarında farklı kestirim değerleri kullanılmasını önermiştir. Binay ve ark.'ları (2017) çalışmalarında bizim gibi bu kestirim değerlerini kullanmışlar ve %31,7 obez adolesanda metabolik sendrom olduğunu rapor etmişlerdir. Bizde obez adolesan grupta HOMA-IR ile

değerlendirerek insülin direnci olan ve olmayan adolesanlar arasında incelediğimiz serum neudesin düzeylerini yüksek, fakat istatistiksel anlamlı farklılıkta bulmadık ( $p=0,246$ ). Bozkaya ve ark.'larının (2020) çalışmasında PCOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre insülin seviyeleri ve insülin direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$  ile  $p=0,001$ ). Kratochvilova ve ark.'larının (2019) çalışmasında santral sinir sisteminden salınan nörotrofik aktiviteli; çok yönlü etkileriyle davranış, sempatik aktivite, enerji homeostazı ve yiyecek alımı etkileri olan neudesinin serum düzeylerinin, obezite ve T2DM ile kilo verme müdahalelerinde ilişkisini araştırdıkları çalışmasında, serum insülin seviyeleri ile pozitif korelasyon bulmuşlar ( $r=0,434$ ;  $p=0.001$ ).

İnsülin direnci olan grupta neudesin düzeylerinin hafif yükselmesinin nedeni hem fizyolojik hem de patolojik düzeye varan insülin direncine işaret ediyor olabilir. Metabolik sendrom bileşenlerinden bir diğeri dislipidemidir. Sarı ve ark.'larının (2018) yaptıkları çalışmalarında dislipideminin visseral yağ dokusundaki lipolizin yağ asit artışına sebep verdiği ve periferik insülin direnci ile ilişkili olduğunu vurgulamaktalar. Çalışmamızda serum neudesin düzeylerinde, obez adolesanlarda dislipidemisi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,412$ ). Fakat obez ve morbid obez grupları arasında belirgin dislipidemi olduğu görüldü ( $p=0,043$ ). VKİSDS ile TG arasında pozitif korelasyon ( $r=0,283$ ;  $p=0,008$ ) bulundu. Ohta ve ark.'ları (2015) çalışmasında yağ dokusunda artmış sempatik aktivitenin  $\beta_3$ -adrenerjik reseptörleri aracılığı ile kahverengi yağ dokusunda ısı üretimi ile yağ asit okidasyonunun artışına sebep olarak beyaz yağ dokusunda lipolizi arttırdığı gösterilmiştir (Tentolouris ve ark. 2006). Kronik, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık ve küresel bir halk sağlığı sorunu olan HT'daki metabolik ve hemodinamik anormalliklerin nedenlerinden biri de sempatik aktivite artışı ile parasempatik aktivite azalmasıdır. DKB'nın artışının, artmış nabız sayısı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Aydoğdu ve ark. 2019). Neudesin nakavt edilmiş farelerde Ohta ve ark.'ları (2015) belirgin kalp hızında ve norepinefrin seviyelerinde artış olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda obez adolesanlar arasında HT'u olan ve olmayan gruplar arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesinde neudesin düzeyleri hafif yüksekti fakat anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,523$ ). VKİSDS ile SKB arasında ( $r=0,259$ ;  $p<0,05$ ) ve HOMA-IR ile SKB arasında pozitif korelasyon

( $r=0,264$ ;  $p<0,05$ ) bulundu. Tüm bu sonuçlar bize obezitenin ilk dönemlerinde düşen neudesin düzeylerinin, metabolik komplikasyonların gelişmesiyle artış eğilimi gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; serum neudesin düzeyleri obez ve morbid obez adolesanlarda düşük olduğu, metabolik komplikasyonlar ile artış eğilimi gösterdiği ortaya konmuştur. Literatürde obezitede serum neudesin düzeyleri ile ilgili veriler sınırlı olduğundan bizim sonuçlarımızı destekleyecek veri bulunamadı. Serum neudesin düzeylerinin düşüklüğü adolesanlarda gelişen obezite şiddetinin ve süresinin az olmasına bağlanabilir. Metabolik bozukluklarda hafif yükselme eğiliminde olsa da neudesin düzeyleri arasındaki ilişki net değildir. Metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon gibi bozukluklar multifaktöryel nedenler ve zaman ile ortaya çıkan hasarın şiddeti ile orantılı olabilir. Neudesin molekülünün metabolik bozukluklarda potansiyel rolünün sınırlı olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda neudesin obezitede bir risk faktörü olarak seviyesinin düştüğü fakat tek başına etkili olmadığı gösterilmiştir. Multifaktöryel sebepleri olan obezite ve ilişkili metabolik bozukluklardaki düzenleyici mekanizmalar içerisinde neudesin molekülünün rolü ile ilgili bizim sonuçlarımızın daha geniş gruplarda ve detaylı çalışmalar ile desteklenmesini önermekteyiz.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obez ve sağlıklı adolesanlarda serum neudesin düzeylerinin belirlenmesi ve metabolik rolünün araştırılması amacıyla planladığımız çalışmamızda aşağıdaki belirtilen öneriler elde edilmiştir.

1. Çalışmamızda obez adolesanlarda neudesin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
2. Obez adolesanlarda neudesin düzeyleri morbid obez gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. Tüm çalışma grubuna uygulanan korelasyon analizinde neudesin ile VKİSDS düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi.
4. Neudesin molekülünün obezite ilişkili metabolik bozukluklarda potansiyel rolünün sınırlı olduğu bulundu.

Sonuç olarak çalışmamız obez adolesanlarda serum neudesin düzeylerini inceleyen ilk çalışma olma özelliğindedir. Serum neudesin düzeylerinin obez adolesanlarda düşük olması önemli bir katkıdır. Elbette obezite ve ilişkili metabolik bozukluklardaki düzenleyici mekanizmalar içerisinde neudesin molekülünün rolü ile ilgili geniş çaplı çalışmalarla bizim sonuçlarımız değerlendirilmelidir.

## 8. KAYNAKLAR

- AKALIN, A. 2013. Obezite ve endokrin sistem. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 6(1), s. 32-36
- AKKUŞ, H. 2010. 6-13 Yaş grubu okul çocuklarında bel ve kalça çevresi persentilleri. Bursa Uludağ Üniversitesi, *Uzmanlık Tezi*
- ALEMZADEH, R., LİFSHİTZ, F. 2007. Childhood obesity. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. 1-36
- ALPCAN, A., DURMAZ, Ş.A. 2015. Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi. *Turk J Clin Lab*.6(1):30-8
- ALTERİO, A., ALİSİ, A., LICCARDO, D., NOBİLİ, V. 2014. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious cycle. *Hormone Research in Paediatrics*. 82, 283-289
- ARSLAN, N. 2014. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 20:16452-63
- ATABEK, M.E., PİRGON, O., KURTOĞLU, S. 2006. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Research Clinical Practice*. 72: 315-321
- ATAR, A. 2005. Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi. TC Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü. *Aile hekimliği uzmanlık tezi*
- ATEŞ, Ö., KARAKUŞ, N. 2015. Obezite genetiği. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Obezite İle İlişkili Hastalıklar Ve Tedavileri*. Sayfa 65-71
- ATKINSON, R.L. 2004. Etiologies of Obesity, In: Goldstein D.J. The Management of Eating Disorders and Obesity. *Humana Press*. 978-1-58829-341-1
- AUBİN, K., SAFOİNE, M., PROULX, M., AUDET-CASGRAİN, M.A., COTE, J.F., TETU, F.A., ROY, A. FRADETTE, J. 2015. Characterization of in vitro engineered human adipose tissues: relevant adipokine secretion and impact of TNF-alpha. *PLo One*. 10(9); e0137612
- AYDOĞDU, S., ÜLER, K., BAYRAM, F., ALTUN, B., DERİCİ, Ü., ABACI, A., TÜKEK, T., SABUNCU, T., ARICI, M., ERDEM, Y., ÖZİN, B., SAHİN, İ., ERTÜRK, Ş., BİTİGEN, A., TOKGÖZOĞLU, L. 2019. Turkish hypertension consensus report. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 47(6):535-546
- AZİTA, F.Z., ASGHAR, S., GHOLAM-REZA, S. 2009. Relationship of body mass index with serum lipids in elementary school students. *Indian J Pediatr*. 76(7): 729-731

- BABAOĞLU, K., HATUN, Ş. 2002.Çocukluk çağında obezite. *Sted.* Cilt 11, Sayı 1, 8
- BABU, S., KRİSHNAN, M., RAJAGOPAL, P., PERİYASAMY, V., VEERARAGHAVAN, V., GOVİNDAN, R., JAYARAMAN, S. 2020. Beta-sitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 873:173004
- BALCI, N., BAYRAM, F., BUDAK, N., ÇİÇEK, B., ELMALI, F., GÜN, İ. 2009. Kayseri’de 6-18 yaş grubu çocuklarda antropometrik ölçümlerden türetilen referans değerler. *Türk Aile Hekimliği Dergisi.* 13(1), 49-58
- BARRACO, G.M., LUCIANO, R., SEMERARO, M., PRIETO-HONTORÍA, P.L. MANCO, M. 2014. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *International Journal of Molecular Sciences.* 15, 19760-19776
- BAYS, H.E., TOTH, P.P., KRİS-ETHERTON, P.M., ABATE, N., ARONNE, L.J., BROWN, W.V. 2013. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology.*7(4):304-83
- BESSESEN, D.H. 2001. Neuroendocrine control of appetite. *In: International symposium on a current review of pediatric endocrinology.* 65-74
- BİNAY, Ç., PAKETÇİ, C., GÜZEL, S., SAMANCI, N. 2017. Serum irisin and oxytocin levels as predictors of metabolic parameters in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*9(2):124-131
- BJORNTORP, P. 2002. International Textbook of Obesity Turkce. *And yayıncılık.* 546
- BONORA, E., TARGHER, G., ALBERİCHE, M., BONADONNA, R.C., SAGGİANI, F., ZENERE, M.B. 2000. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 23(1):57-63
- BOZKAYA, G., FENERCİOĞLU, O., DEMİR, İ., GÜLER, A., ASLANİPOUR, B., CALAN, M. 2020. Neudesin: a neuropeptide hormone decreased in subjects with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology.*1751106
- BRAY, G.A. 2000. Clinical evaluation of the overveight patient. *Up To Date.* 31-41
- BUNDAK, R., FURMAN, A., GUNOZ, H. 2006. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 95:194-98

- BURKE, V., BEİLİN, L.J., SİMMER, K. 2005. Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children. *International Journal of Obesity*. 29: 15–23
- BURKS, D.J., WHITE, M.F. 2001. IRS proteins and beta-cell function. *Diabetes*. 50 (1),140-5
- BUSCOT, M.J., THOMSON, R.J., JUONALA, M., SABİN, M.A., BURGNER, D.P., LEHTİMÄKİ, T. 2018. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 39(24):2263-70
- BYERLY, M.S., SWANSON, R.D., SEMSARZADEH, N.N., McCULLOH, P.S., KWON, K., AJA, S., MORAN, T.H., WONG, W., BLACKSHAW, S. 2013. Identification of hypothalamic neuron-derived neurotrophic factor as a novel factor modulating appetite. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 304(12):1085-95
- CHAGNON, Y.C., RANKINEN, T., SNYDER, E.E., WEISNAGEL, S.J., PERUSSE, L., BOUCHARD, C. 2003. The human obesity gene map: The 2002 Update. *Obes Res*. (3):313-67
- CHAN, C.L., MCFANN, K., NEWNES, L., NADEAU, K.J., ZEITLER, P.S., KELSEY, M. 2014. Hemoglobin A1c assay variations and implications for diabetes screening in obese youth. *Pediatr Diabetes*. 15(8):557-63
- ÇİNAZ, P., ÇAMURDAN, O., MARAL. 2003. I. 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. *VIII Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kitabı*. 230
- ÇİNTİ, S. 2011. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med*. 43:104-115
- ÇİNTİ, S. 2018. Obesity, type 2 diabetes and the adipose organ second edition. *Springer*.81-105
- CONWELL, L.S., BATCH, J.A. 2004. Oral glucose tolerance test in children and adolescents: positives and pitfalls. *First publishes*. 1440-1754.2004
- COOK, S., WEITZMAN, M., AUINGER, P., NGUYEN, M., DIETZ, W.H. 2003. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 157(8): 821-7
- ÇELİK, N., ÇİNAZ, P. 2015. Obezitenin Diğer Komplikasyonları, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 11(3), s.69-75



- ÇELİK, Y. 2011. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Balkan Medical Journal*. (2)
- ÇITAK, A.G., ÖZMEN, M., BESLER, H. 2007. Obezite çağın hastalığı. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*. 1-9
- ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE DİYABET DERNEĞİ. 2017. Obezite El Kitabı. *Nobel Tıp Kitabevleri*.1-24
- DANESE, A., DOVE, R., BELSKY, D.W. 2014. Leptin deficiency in maltreated children. *Transl Psychiatry*. 4:1-5
- DE ONİS, M., BLÖSSNER, M., BORGHİ, E. 2010. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 92(5), 1257-1264
- DE ONİS, M., GARZA, C., ONYANGO, A.W., BORGHİ, E. 2007. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *The Journal of Nutrition*. 137(1), 144-148
- DEEB, A., ATTİA, S., MAHMOUD, S., ELHAJ, G., ELFATİH, A. 2018. Dyslipidemia and fatty liver disease in overweight and obese children. *J Obes*. p. 8626818
- DELEŞ, B. 2019. *H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* Cilt:6, Sayı:1
- DELZENNE, N.M., CANİ, P.D. 2011. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 31:15-31
- DHURANDHAR, J., KEİTH, W. 2014. The Aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28; 533-544
- DİETZ, W.H., SOLOMON, L.S., PRONK, N., ZİEGENHORN, S.K., STANDİSH, M., LONGJOHN, M.M., FUKUZAWA, D.D., ENELİ, I.U., LOY, L., MUTH, N.D., SANCHEZ, E.J., BOGARD, J., BRADLEY, D.W. 2015. An integrated framework for the prevention and treatment of obesity and its related chronic diseases. *Health Aff (Millwood)*.34(9); 1456-1463
- DİMARTİNO-NARDİ, J. 1999. Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. *Acta Paediatrica*. 88:67-72
- DİMİTRİADİSA, G., MİTROU, P., LAMBADIARİ, V., MARATOU, E., RAPTİS, S.A. 2011. İnsulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes research and clinical practice*. 52–8
- DONALDSON, M.D.C., GREGORY, J.W., VAN VLIET, G., WOLFSDORF, J. 2019. Practical endocrinology and diabetes in children. *Acta Endocrinol*.15(2) p:328

- DURUKAN, P. 2001. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*
- EGAWA, K., MAEGAWA, H., SHİMİZU, S., MORİNO, K., NİSHİO, Y., BRYER-ASH, M. 2001. Protein-tyrosine phosphatase-1B negatively regulates insulin signaling in 16 myocytes and fao hepatoma cells. *The Journal of biological chemistry*. 276(13):10207-11
- ERARSLAN, E., YÜKSEL, İ. 2011. Obezite ve gastrointestinal kanser ilişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 28(4), s. 203-206
- ERGÜL, Ş., KALKIM, A. 2011. Önemli bir kronik hastalık: çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. *TafPrevMedBull*. 10(2):223-230
- ERKOL, A., KHORSHİD, L. 2004. Obezite; predispozan faktörler ve sosyal boyutun değerlendirilmesi. *SSK Tepecik Hast Dergisi*. 14(2), s. 101-107
- FALL, T., MENDELSON, M., SPELIOTES, E.K. 2017. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology*. 152: 1695-1706
- FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I., FREDRİCKSON, D.S. 1972. Estimation of he concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*.18(6):499-502
- GELLER, F., REİCHWALD, K., DEMPFLER, A., İLLİG, T., VOLLMERT, C., HERPERTZ, S., SİFFERT, W., PLATZER, M., HESS, C., GUDERMANN, T., BİEBERMANN, H., WİCHMANN, H.E., SCHÄFER, H., HİNNEY, A., HEBEBRAND, J. 2004. Melanocortin-4 receptor gene variant 1103 is negatively associated with obesity. *Am. J. Hum. Genet*. 74,572–81
- GOODARZİ, M.O. 2018. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 6: 223-36
- GORAN, M.I. 2017. Childhood obesity: causes, consequences, and intervention approaches. *Boca Raton: CRC Press/Taylor&Francis Group*.s:502
- GÖZÜ, A. 2007. Mardin ili ilköğretim okullarında 6-15 yaş grubu öğrencilerde kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 5(1):31-35
- GUREL, S., İNAN, G. 2001.Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. *DU Tıp Fakültesi Dergisi*. 2(3) : 39-46
- GRUNNET, L.G., NİLSSON, E., LİNG, C., HANSEN, T., PEDERSEN, O., GROOP, L., VAAG, A., POULSEN, P. 2009. Regulation and function of FTO mRNA expression in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Diabetes*. 58(10), 2402–8

- GÜLER, Y., GÖNENER, H.D., ALTAY, B., GÖNENER, A. 2009. Adolesanlarda obezite ve hemsirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. Cilt 4, Sayı:10, s:165
- GÜLNAR, G.Y., DEMİR B.K. 2017. Çocuk ve adolesanlarda obezite ilişkili hipertansiyon mekanizmaları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. Cilt 2, Sayı 2
- GÜNÖZ, H., ÖCAL, G., YORDAM, N. 2003. Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi. *Pediyatrik Endokrinoloji*.1:495–7
- GÜNÖZ, H, SAKA N., DARENDELİLER, F., BUNDAK, R. 2003. Büyüme, gelişme ve endokrin. Talat Cantez (Ed.), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. *Nobel Tıp Kitapevleri* s.111-114
- HALES, C.M., CARROLL, M.D., FRYAR, C.D., OGDEN, C.L. 2017. Prevalence of obesity among adults and youth. *United States*. 288
- HAMİLL, P.V., DRİZD, T.A., JOHNSON, C.L., REED, B.L., ROCHE, A.F. 1977. NCHS growth curves for children: bird to 18 years. *Vital Health Stat 11*.165, 1-74
- HAN, K.H., LEE, S.H., HA, S.A., KİM, H.K., LEE, C., KİM, D.H., GONG, K.H., YOO, J., KİM, S., KİM, J.W. 2012. The functional and structural characterization of a novel oncogene GIG47 involved in the breast tumorigenesis. *BMC Cancer*. 12:274
- HANKEY, C. 2018. Advanced nutrition and dietetics in obesity. *Oxford : Wiley Blackwell*.s:261-286
- HATİPOĞLU, N., OZTURK, A., MAZİCİOĞLU, M.M., KURTOĞLU, S., SEYHAN, S., LOKOĞLU, F. 2007. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 167:383-389
- HEKİMOĞLU, A. 2006. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi*. 4:259-67
- HEMPEL, S. 2015. Modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis: a systematic review of the epidemiology and treatment. *Copyright and Permission* 05-226
- HİNNEY, A., VOGEL, C.I., HEBEBRAND. J. 2010. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 19(3),297–310
- HOSKER, J.P., MATTHEWS, D.R., RUDENSKİ, A.S., BURNETT, M.A., DARLİNG, P., BOWN, E.G. 1985. Continuous infusion of glucose with model

assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*. 28(7):401-11

HREBÍČEK, J., JANOUT, V., MALÍNCÍKOVÁ, J., HORAKOVÁ, D., ČÍZEK, L. 2002. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocr Metab*. 87(1):144-7

HUVENNE, H., DUBERN, B., CLÉMENT, K. 2016. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts*. 9: 158-73

IOANNÍS, K.M.D., HARPAL, S.R., CONSTANTÍNE, T.M.D., GRÍGORÍOS, K.M.D., MARTÍN, O.W.M.D. 2015. Clinical problems caused by obesity. *Author Information*. 21-24

ISILDAK, M., SAİN, G.G., GÜRLEK, A. 2004. Metabolik sendrom ve insulin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 35:96-9

İPEKÇİ, P.S. 2013. Obezite ve gastrointestinal sistem ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 6(1), s. 65-71

KAR, S.S., DUBE, R., KAR, S.S. 2014. Childhood obesity-an insight into preventive strategies. *Avicenna J Med*. 4:88-93

KARADOĞAN, H.A. 2016. Obezite Ve tip 2 diyabet hastalıklarının patogeneğinde yer alan insülin direncinin gelişiminde PIK3R1 (fosfotidilinositol 3 kinaz p85 alfa düzenleyici alt ünite 1) gen polimorfizmlerinin rolü. *Doktora Tezi*

KARATOCHVÍLOVA, H., LACÍNOVA, Z., KLOUCKOVA, J., KAVALKOVA, P., ČÍNKAJZLOVA, A., TRACHTA, P., KRÍZOVA, J., BENES, M., DOLEZALOVA, K., FRÍED, M., VLASAKOVA, Z., PELÍKANNOVA, T., SPÍCAK, J., MRAZ, M., HALUZÍK, M. 2019. Neudesin in obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of acute fasting and weight reducing interventions. *Diyabet Metab Syndr Obes*.12:423-430

KAŞİFOĞLU, A., YORDAM, N. 2000. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katki Pediatri Dergisi*. 21:475-481

KESKİN, M., KURTOĞLU, S., KENDİRCİ, M., ATABEK, M.E., YAZICI, C. 2005. 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*. 115(4):e500-3

KİDO, Y., NAKAE, J., ACCİLİ, D. 2001. The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab*. 86(3), 972-9

- KIESS, W., WABITSCH, M., MAFFEIS, C., SHARMA, A.M. 2016. Metabolic syndrome and obesity in childhood and adolescence. *Indian J Med Res.* 143(1):120-121
- KIM, J.Y., VAN DE WALL, E., LAPLANTE, M. 2007. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Investig.* 117:2621-2637
- KIMURA, I., YOSHIOKA, M., KONISHI, M., MIYAKE, A., ITOH, N. 2005. Neudesin, a novel secreted protein with a unique primary structure and neurotrophic activity. *J Neurosci Res.* 79 (3); 287-94
- KIMURA, I., KONISHI, M., MIYAKE, A., FUJIMOTO, M., ITOH, N. 2006. Neudesin, a secreted factor, promotes neural cell proliferation and neuronal differentiation in mouse neural precursor cells. *J. Neurosci. Res.* 83, 1415-1424
- KIMURA, I., NAKAYAMA, Y., YAMAUCHI, H., KONISHI, M., MIYAKE, A., MORI, M., OHTA, M., ITOH, N., FUJIMOTO, M. 2008. Neurotrophic activity of neudesin, a novel extracellular heme-binding protein, is dependent on the binding of heme to its cytochrome b5-like heme/steroid-binding domain. *J Biol. Chem.* 283 (7); 4323-31
- KIMURA, I., KONISHI, M., ASAKI, T., FURUKAWA, N., UKAI, K., MORI, M., HIRASAWA, A., TSUJIMOTO, G., OHTA, M., ITOH, N., FUJIMOTO, M. 2009. Neudesin, an extracellular heme-binding protein, suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells via the MAPK cascade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 381, 75-80
- KIMURA, I., NAKAYAMA, Y., KONISHI, M., TERASAWA, K., OHTA, M., ITOH, N., FUJIMOTO, M. 2012. Functions of MAPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins. *Curr Protein Pept Sci.* 13 (7): 687-96
- KIMURA, I., NAKAYAMA, Y., ZHAO, Y., KONISHI, M., ITOH, N. 2013. Neurotrophic effects of neudesin in the central nervous system. *Front Neurosci.* 25;7:111
- KOTSIS, V., STABOULI, S., PAPAKATSIKA, S., RIZOS, Z., PARATI, G. 2010. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research.* 33(5), 386-393
- KÖRNER, A., KRATZSCH, J., GAUSCHE, R., SCHAAB, M., ERBS, S., KIESS, W. 2007. New predictors of the metabolic syndrome in children-the role of adipocytokines. *Pediatric Research.* 61, 640-645
- KUMANYIKA, S., BROWNSON, R.C. 2007. Handbook of obesity prevention a resource for health professionals. *Springer.* 25-44
- KURTOĞLU, S., HATİPOĞLU, N., MAZICIOĞLU, M., KENDİRCİ, M., KESKİN, M., KONDOLAT, M. 2010. Insulin resistance in obese children

- and adolescents: HOMA-IR cut-off level in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endo*. 2(3):100-106
- LEE, B.C., LEE, J. 2014. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta*.1842(3):446-62
- LIVINGSTONE, B. 2000. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatrics*. 159:14-34
- LOBSTEIN, T., BAUR, L., UAUY, R. 2004. Obesity in children and young people: a crisis in public health. The International Association for the Study of Obesity. *Reviews*. 5 (Suppl. 1), 4-85
- LUKASKI, H.C. 1987. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *The American journal of clinical nutrition*. 46(4):537-56
- LUSITG, R.H. 2001. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*. 48: 909- 930
- MATHER, K.J., STEINBERG, H.O., BARON, A.D. 2013. Insulin resistance in the vasculature. *Invest JC*. 123(3),1003-4
- MATTHEWS, D.R., HOSKER, J.P., RUDENSKI, A.S., NAYLOR, B.A., TREACHER, D.F., TURNER, R.C. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28 (7):412-9
- MENDES, E., MENDEŞ, B., KARACABEY, K. 2011. Adolesan dönemde obezite ve egzersiz. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*. Erişim Tarihi:16.05.2019 Erişim Adresi: <http://www.insanbilimleri.com>
- MENDEZ, J., LUKASKI, H.C. 1981. Variability of body density in ambulatory subjects measured at different days. *The American journal of clinical nutrition*. 34(1):78-81
- MERT, M., ADAŞ, M. 2014. Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 30(Ek sayı 1):1-4
- MILANI, D., CERUTTI, M., PEZZANI, L., MAFFEI, P., MILAN, G., ESPOSITO, S. 2014. Syndromic obesity: clinical implications of a correct diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2;40:33
- MORENO, L.A., PIGEOT, I., WOLFGANG, A. 2011. Epidemiology of obesity in children and adolescents. *Springer Series on Epidemiology and Public Health* 2.1-4419-6039-9\_7

- MÜHLİG, Y., WABİTSCH, M., MOSS, A., HEBEBRAND, J. 2014. Weight loss in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 111:818-24
- NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. 2011. Erişim Tarihi: 02.04.2020, Erişim Adresi: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-heart-lung-blood-institute-nhlbi>
- NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. 2004. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 114:555–576.
- NEDVİDKOVA, J., SMİTKA, K., KOPSKY, V., HAINER, V. 2005. Adiponectin: an adipocytederived protein. *Physiol Res.*54:133-40
- NEYZİ, O., GÜNÖZ, H., FURMAN, A., BUNDAK, R., GÖKÇAY, G., DARENDELİLER, F. 2008. Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Baş Çevresi ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 51(1), 1-14
- OECD. (t.y.). Erişim Tarihi: 20.06.2019, Erişim Adresi: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
- OHTA, H., KONİSHİ, M., KOBAYASHİ, Y., KASHİO, A., MOCHİYAMA, T., MATSUMURA, S., INOUE, K., FUSHİKİ, T., NAKAO, K., KİMURA, I., ITOH, N. 2015. Deletion of the neurotrophic factor neudesin prevents diet-induced obesity by increased sympathetic activity. *Sci Rep.* 5:1004
- OHTA, H., KİMURA, I., KONİSHİ, M., ITOH, N. 2015. Neudesin as a unique secreted protein with multi-functional roles in neural functions, energy metabolism, and tumorigenesis. *Front Mol Biosci.* 19;2:24
- OHTA, H., 2016. Role of the secretory protein neudesin in energy metabolism. *Journal of Physical Fitness Sports Medicine.*5(3): p. 229-233
- ORHAN, Y. 2001. Şişmanlık. Sencer E (editor) Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. *Nobel Tıp Kitapevleri.* 716-33
- OUCHİ N., PARKER, J.L., LUGUS, J.J., WALSH K. 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11: 85-97
- OWENS, S., GALLOWAY, R. 2014. Childhood obesity and the metabolic syndrome. *CurrAtherosclerRep.* S16(9):436
- ÖZBEK, Ö. 2009. Astım ve obezite. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*5(3), S. 50-54
- ÖZGEN, A.G. 2006. Metabolik sendrom ve dislipidemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2:43-54

- ÖZTORA, S., HATIPOĞLU, S., BARUTÇUGİL, M.B., SALİHOĞLU, B., YILDIRIM, R., ŞEVKETOĞLU, E. 2006. İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2(1):11-14
- PETERSEN, K.F., SHULMAN, G.I. 2002. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am.J. Cardiol.* 90 (5A), 11G-18G
- PETERSEN, S.L., INTLEKOFER, K.A., MOURA-CONLON, P.J., BREWER, D.N., SANS, J.D.P., LOPEZ, J.A. 2013. Nonclassical progesterone signalling molecules in the nervous system. *Journal of neuroendocrinology*. 25(11): 991-1001
- POLKOWSKA, A., PASIEROWSKA, I.E., PASLAWSKA, M., PAWLUCZUK, E.İ., BOSSOWSKİ, A. 2019. Assessment of serum concentrations of adropin, afamin and neudesin in children with type1diabetes. *Biomed Res Int*. 6128410, 6 pages
- POPKİN, B.M. 2006. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *The American journal of clinical nutrition*. 84(2): p. 289-298
- PROPST, M., COLVİN, C., GRİFFİN, R.L. 2015. Diabetes and prediabetes are significantly higher in morbidly obese children compared with obese children. *Endocr Pract* . 21(9):1046-1053
- PUGLIATTİ, M., 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of Neurology*.13(7): p. 700-722
- QATANANI, M., LAZAR, M.A. 2007. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & development*. 21(12):1443-55
- RABE, K., LEHRKE, M., PARHOFER, K.G., BROEDL, U.C. 2008. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*.14(11-12):741-51
- RAİNE, J.E., DONALDSON, M.D.C., GREGORY, J.W., SAVAGE, M.O. 2001. Obesity. Practical endocrinology and diabetes in children. *Blackwell Science*. 161- 171
- RATKE, J., ENTSCHLADEN, F., NİGGEMANN, B. 2010. Leptin stimulates the migration of coloncarcinoma cells by multiple signaling pathways. *Endocrine-related cancer*. 1.7:179-89
- RİDAURA, V.K., FAİTH, J.J., REY, F.E., CHENG, J., DUNCAN, A.E., KAU, A.L., GRİFFİN, N.W., LOMBARD, V., HENRİSSAT, B., BAİN, J.R. 2013. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 341:1241-214



- ROJEK, A., NIEDZIELA, M., 2010. İnsulin receptor and its relationship with different forms of insulin resistance. *Advances In Cell Biology*. 2( 2) , 59–90
- RUSH, E., YAN, M. 2017. Evolution not revolution: nutrition and obesity. *Nutrients*. 9(5): p. 519
- SABİN, M.A., FORD, A.L., HOLLY, J.M., HUNT, L.P., CROWNE, E.C., SHIELD, J.P. 2006.Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. *Arch Dis Child*. 91(2):126-30
- SACHIDANANDAM, R., WEISSMAN, D., SCHMİDT, S.C., KAKOL, J.M., STEİN, L.D., MARTH, G., SHERRY, S., MULLİKİN, J.C., MORTİMORE, B.J., WİLLEY, D.L., HUNT, S.E., COLE, C.G., COGGİLL, P.C., RİCE, C.M., NİNG, Z., ROGERS, J., BENTLEY, D.R., KWOK, P.Y. 2001. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 409(6822),928 –33
- SAKA, N., AKÇAY, T. 2015. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşısı - Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları -V. *Nobel Tıp Kitabevleri*. Cilt 1s:280
- SALAND, J.M. 2007. Update on the metabolic syndrome in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 19: 183-191
- SANCHEZ-MUNOZ, V., SALAS-ROMERO, R., DEL VİLLAR-MORALES A., MARTİNEZ-CORİA, E., PEGUEROS-PEREZ, A., FRANCO-SANCHEZ, J.G. 2013. Decrease of liver fat content by aerobic exercise or metformin therapy in overweight or obese women . *Article in Spanish Rev Invest Clin* . 65:307–17
- SARI, İ.Ö., BOĞA, A., KARACI, M. 2019. Evaluation of frequency of metabolic syndrome in obese children. *Haydarpaşa Numune Med J*.59(3):256-260
- SAVAŞ, H.B., GÜLTEKİN, F. 2017.İnsülin direnci ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fak Dergisi*. 24(3):116-125
- SCHWARTZ, M.W., WOODS, S.C., PORTE JR, D., SEELEY, R.J., BASKİN, D.G. 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 404(6778):661–71
- SCHWARZ, S. 2013. Obesity in children. Erişim Tarihi:12.03.2019, Erişim Adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
- SERTER, R. 2003. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği. *Obezite Atlası*. 3-6
- SİKARİS, K.A. 2004. The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. 25(3):165-81

- SILHA, J.V., KRSEK, M., SKRHA, J.V., SUCHARDA, P., NYOMBA, B.L., MURPHY, L.J. 2003. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 149(4):331-5
- SIMMONDS, M., LLEWELLYN, A., OWEN, C.G., WOOLACOTT, N. 2016. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 17(2):95-107
- SIMONS, P.J. PANGAART, P.S., AERTS, J.M.F.G., BOON L. 2007. "Pro-inflammatory delipidizing cytokines reduce adiponectin secretion from human adipocytes without affecting adiponectin oligomerization". *J Endocrinol.* 192:289-299
- SINHA, R., DUFOUR, S., PETERSEN, K.F. 2002. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes.* 51:1022-7
- SLYPER, A.H. 2004. Clinical review 168: what vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(7):3089-3095
- SORISKY, A. GAGNON, A.M., 2002. Clinical Implications of Adipose tissue. *Canadian Journal of Diabetes.* 26(3):232-40
- SOROF, J.M., POFFENBARGER, T., FRANCO, K., BERNARD, L., PORTMAN, R.J. 2002. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *Journal of Pediatrics.* 140: 660-666
- STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2011. 2011. *Diabetes Care.* S11-S61
- STUTZMANN, F., TAN, K., VATIN, V., DINA, C., JOURET, B., TICHET, J., BALKAU, B., POTOCZNA, N., HORBER F., O'RAHILLY, S., FAROOQI, I.S., FROGUEL P., MEYRE D. 2008. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes.* 57, 2511-18
- STUTZMANN, F., VATIN, V., CAUCHI, S., MORANDI, A., JOURET, B., LANDT, O., TOUNIAN, P., MARCHAL, C.L., BUZZETTI, R., PINELLI, L., BALKAU, B., HORBER, F., BOUGNE'RES, P., FROGUEL, P., MEYRE, D. 2007. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet.* 16(15), 1837-44.

- SÜZEK, H., ARI, Z., UYANIK, B.A. 2005. Muğla'da yaşayan 6-15 yaş okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Türk Biyokimya Dergisi*. 30(4):290-295
- TENTOLOURIS, N., LIATIS, S., KATSILAMBROS, N. 2006. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann. N.Y. Acad.* 1083, 129–152
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2011. *Türkiye' de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu*. Ankara : Kuban Matbaacılık Yayıncılık
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, 2010-2014. *Temel sağlık hizmetleri genel müdürlüğü, Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile mücadele ve Kontrol programı*.
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2014. *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları 2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. Ankara: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2014. *Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması Cosi-Tur 2013*. Ankara : Sistem Ofset
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2017. *Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması Cosi-Tur 2016*. Ankara : Efe Matbaacılık
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2019. Erişim Tarihi: 20.06.2019, Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>
- TAF PREVENTİVE MEDİCİNE BULLETİN. 2013. Çocukluk çağı obezitesine genel bir bakış. *Derleme*. 12(5):571-582
- TEN, S., MACLAREN, N. 2004. Insulin resistance syndrome in children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 89(6):2526-39
- THANGARAJH, M. 2005. Increased levels of APRIL (a proliferation-inducing ligand) mRNA in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 167(1): p. 210-214
- TREMBLAY, M.S., WILLMS, J.D. 2000. Secular trend in the body mass index of Canadian children. *CMAJ*. 163: 1461-2
- TROUT, K.K., HOMKO, C., TKACS, N.C. 2007. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biological research for nursing*. 8(4):305-18
- TUNCBİLEK, E. 2005. Obezite genetik bir hastalık mıdır? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 48(2):101-08
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ. 2009. *Metabolik sendrom kılavuzu*.s:11-13

- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ. 2018. *Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu*. s:18-19
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. s:11-12
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. s:38-39
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*.105-106
- ÜSTÜN, İ. 2013. Obezite ve solunum sistemi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 6(1), s. 56-59
- VAN DER KOOPY, K., SEIDELL, J.C. 1993. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International journal of obesity*. 17:187
- VENDRELL, J., BROCH, M., VILARRASA, N., MOLINA, A., GOMEZ, J.M., GUTIERREZ, C. 2004. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity research*. 12(6):962-71
- VURAL, G., GÜMÜŞYAYLA, S., BEKTAS, H., DENİZ, O., ENGİN, M., EREL, O. 2016. Dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with multiple sclerosis. *World Journal of Neuroscience*. 6(03): p. 214
- WABITSCH, M. 2000. Genetic factors involved in the regulation of body weight. *Highlights*. 8: 2-7
- WADDEN, A.T., STUNKARD, A.J. 2003. Obezite Tedavisi El Kitabı. Vucut Ağırlığının Regülasyonu: Noral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar. *AND Yayıncılık* 19-41
- WÅHLÉN, K., SJÖLİN, E., HOFFSTEDT, J. 2008. The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *Journal of Lipid Research*. 49, 607-11
- WANG, Y., RİMM, E.B., STAMPFER, M.J., WİLLET, W.C., HU, F.B. 2005. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among me. *Am J Clin Nutr*. 81:555-563
- WEİSS, R., BREMER, A.A., LUSTİG, RH. 2013. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 1281:123-40

- WHO. Obesity and overweight. 2018. Erişim Tarihi: 13.06.2019. Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> .
- WILCOX, G. 2005. İnsulin and insulin resistance. *Clin Biochem Re.* 26,19-25
- WILLIAMS, D.E., CADWELL, B.L., CHENG, Y.J., COWIE, C.C., GREGG, E.W., GEISS, L.S., ENGELGAU, M.M., NARAYAN K.M.V., IMPERATORE G. 2005. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents 1999-2000. *Pediatrics.* 116(5):1122-6
- WISSE, B.E., KİM, F., SCHWARTZ, M.W. 2007. Physiology: An integrative view of obesity. *Science.* 318(5852):928-9
- WITHERS, D.J., WHITE, M. 2000. Perspective: the insulin signaling system a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology.*141, 1917-21
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2006. Erişim Tarihi: 10.05.2019, Erişim Adresi: [https://www.who.int/childgrowth/standards/technical\\_report/en/](https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/)
- WORD HEALT ORGANİZATİON 2007. Erişim Tarihi: 18.02.2019 Erişim Adresi: [https://www.who.int/childgrowth/standards/weight\\_for\\_height/en/](https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_height/en/)
- WORLD HEALTH ORGANİZATİON. 2014. Obesity and overweight. *Fact sheet Updated August* Erişim Tarihi: 10.04.2019, Erişim Adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- WORLD HEALTH ORGANİZATİON. 2018. Erişim Tarihi: 28.07.2019, Erişim Adresi: [https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2018/en/](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/)
- WORLD HEALTH ORGANİZATİON. (t.y.). Erişim Tarihi: 01.03.2020, Erişim Adresi: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
- WORLD HEALTH ORGANİZATİON. (t.y.). Erişim Tarihi: 13.04.2019, Erişim Adresi: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
- WORLD HEALTH ORGANİZATİON. (t.y.). Erişim Tarihi: 27.07.2019, Erişim Adresi: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
- WORLD OBESİTY. (t.y.). Erişim Tarihi: 28.07.2019, Erişim Adresi: <https://www.worldobesitydata.org/presentation-graphics/resources/tables/19/>
- YAYLALI, G.F., YAYLALI, Y.T. 2013. Obezite ve kalp. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics.* 6(1), S. 45-49

- YEŞİLFİDAN, D., ADANA, F. 2019. Halk sağlığı hemşireliği bakış açısı ile ergenlerde obezite. *Hemşirelik Bilim Dergisi*. 2(2) 38-44
- YILMAZ, A.A., ÖZAYDIN, E., DEMİREL, F., KÖSE, G. 2015. Obez adolesanlarda obezite gelişimini belirleyen faktörlerin ve metabolik sendrom varlığının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. Cilt 10, sayı 3, s:157-161
- YILMAZ, M. M. 2018. AÜTF Çocuk sağlığı ve hastalıkları genel polikliniğine başvuran hastaların obezite prevalansı ve modifiye edilebilir risk faktörleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*
- ZAFER, P. 2018. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır. *Türkiye. Fırat Tıp Dergisi*. 23: (Özel Sayı/Supp) 5-8
- ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEİ, M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372:425-32.
- ZİMMET, P., ALBERTİ, K.G., KAUFMAN, F., TAJİMA, N., SİLİNK, M., ARSLANIAN, S., WONG, G., BENNETT, P., SHAW, J., CAPRİO, S., IDF CONSENSUS GROUP. 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 8:299-306
- ZİTSMAN, J.L., INGE, T.H., REİCHARD, K.W. 2014. Pediatric and adolescent obesity: management, options for surgery, and outcomes. *J Pediatr Surg*. 49(3): 491-4.

## EKLER

### EK-1: ÖZGEÇMİŞ

#### Kişisel Bilgiler

<b>Adı Soyadı:</b> Özge AYÇİÇEK	<b>Uyruğu:</b> T.C.
<b>Doğum Yeri:</b> TEKİRDAĞ	<b>Doğum Tarihi:</b> 07/06/1992
<b>Tel:</b> 05363174084	<b>E posta:</b> ozgee-@hotmail.com
<b>Yabancı Dil:</b> İngilizce	<b>Medeni Durumu:</b> Bekar

#### Eğitimi

Eğitim Düzeyi	Lise/Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	N.K.Ü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2015-
Fakülte	Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi	2010-2014
Lise	Opet Anadolu Lisesi	2006-2010

#### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi

## EK-2: ETİK KURUL ONAYI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Obez Çocuk Hastalarda Serum Neudesin Düzeylerinin Araştırılması			Tarih:	01.08.2019	
	Koordinator/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı/ Uzmanlık Alanı/ Bulunduğu Merkezi	Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL / Tıbbi Biyokimya / Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi			Protokol No:	2019.137.08.09	
	Araştırmanın Türü, Destekleyicisi Ve Merkezleri	Türü	Prospektif	<input checked="" type="checkbox"/>	Merkezleri	Tek Merkezli	<input checked="" type="checkbox"/>
			Retrospektif	<input type="checkbox"/>		Çok Merkezli	<input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Destekleyicisi ve Bütçesi	DİĞER İSE BELİRTİNİZ:					
		TÜBİTAK	<input type="checkbox"/>				
		TNKÜ BAP	<input type="checkbox"/>				
		Araştırmacı	<input checked="" type="checkbox"/>	1730 ₺			
		DİĞER İSE BELİRTİNİZ:					
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.							

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
		E	H	E	H	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAG	Çocuk Cerrahisi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR	Kardiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk COŞKUNKAN	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAG  
İmza:

Bilgi için: Engin Deniz RENÇBER  
Dahili: (0282) 250 59 04  
e- nosta: edrencher@nku.edu.tr