



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR**  
**HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA OBEZİTENİN**  
**TETİKLEDİĞİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

---

Dr. Hacer YAKIN TOPCU  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
Ocak, 2022

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR**  
**HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA OBEZİTENİN**  
**TETİKLEDİĞİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hacer YAKIN TOPCU  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Başasistan Uzm. Dr. Sibel Hatice ÖZÜMÜT

İSTANBUL  
Ocak, 2022

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hacer YAKIN TOPCU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA OBEZİTENİN TETİKLEDİĞİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI " başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### **Tez Danışmanı:**

Başasistan Uzm. Dr. Sibel Hatice ÖZÜMÜT

.....

#### **Üyeler:**

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: \_\_/01/2022

## Yazar Bildirimi

“PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA OBEZİTENİN TETİKLEDİĞİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hacer YAKIN TOPCU,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2022

İmza:

---

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

*Dr. Hacer YAKIN TOPCU*



Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere idari sorumlumuz Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU ve Çocuk Kliniğinin tüm değerli hocalarına,

Uzmanlık eğitimim süresince profesyonelliği ve duruşu ile hepimize örnek olan, sabrı ve hoşgörüsüyle gerçek bir hekimin nasıl olması gerektiğini gösteren, çalışmamızın fikir aşamasından sunum aşamasına kadar her adımda beni destekleyen ve yol gösteren değerli tez danışmanım Başasistan Uzm. Dr. Sibel Hatice ÖZÜMÜT'e,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Çocuk Endokrin Kliniği hocalarım Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ, Doç. Dr. Aşan ÖNDER, Uzm. Dr. Metin YILDIZ'a,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına, tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Her zaman destekçim olan canım aileme ve mutluluk kaynağım biricik oğluma,

Teşekkür ederim.

*Dr. Hacer YAKIN TOPCU*

## Özet

### **PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA OBEZİTENİN TETİKLEDİĞİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Giriş ve Amaç:** Obezite hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi ve tedavisi, özellikle erişkin yaşta ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Obezite kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yağ dokusunda nötrofillerin infiltrasyonu ve immünite ile ilişkili mekanizmalar ile sitokinlerin salınması sonucunda ateroskleroz gibi önemli komplikasyonlara neden olur. Bu subklinik inflamasyonun erken dönem belirteçleri ve klinik seyirle ilişkisi çok önem taşımaktadır. Obezitede güncel olarak birçok inflamatuvar belirteç saptanmaktadır. Subklinik inflamasyon saptanması için uygun maliyeti ve kolay uygulanabilir olmasıyla Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Trombosit Lenfosit Oranı (TLO), Lenfosit Monosit Oranı (LMO), Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII), Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) önem kazanmaktadır.

Biz çalışmamızda; prepubertal çocuklarda obezite ile ilişkili hepatosteatozda, subklinik inflamasyonun belirteçleri olan NLO, TLO, LMO, SII, OTH, ürik asit ve lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Genel Çocuk polikliniği ve Çocuk Endokrin polikliniklerine 01.01.2017 ile 01.03.2021 tarihleri arasında kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran ve basit obezite tanısı alan, kronik herhangi bir hastalığı bulunmayan 5 ile 11 yaş arası prepubertal 101 çocuk çalışmaya alındı. Aynı dönemde, Genel Çocuk polikliniğine genel kontrol amacı ile başvuran, bilinen bir hastalığı ve obezitesi olmayan tamamen sağlıklı 5 ile 11 yaş arası prepubertal 53 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunu oluşturan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >95 persentil olan 101 obez çocuğun retrospektif olarak tıbbi kayıtları incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi, VKİ z skorları, doğum ağırlıkları gibi demografik veriler ile tam kan sayımı, biyokimyasal test sonuçları (kan şekeri, ürik asit,

GGT, ALP, protein, albümin, ALT, AST, lipit profili) ve tüm abdomen ultrasonografi raporları incelendi. Tüm abdomen ultrasonografi sonuçlarına göre obez hastalar hepatosteatozu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubuna hepatosteatoz tanısı için ultrasonografi yapılmadı.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAKYH) olan ve NAKYH olmayan obez grubu kendi aralarında ve ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile NLO, TLO, LMO, SII, OTH, lipid profili ve biyokimyasal belirteçleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda obez çocuk sayısı n:101 (%65,58) iken kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuk sayısı n:53 (%34,42) idi. Yaşları 5 ile 11 yaş arasında değişmekte olup, ortalama  $8,56 \pm 1,66$  yıl ve medyan 8,75 yıl olarak bulundu. Obez gruptaki çocukların %69,3'ünde (n=70) hepatosteatoz saptanırken, aynı grubun %30,7'sinde (n=31) hepatosteatoz bulunmadı.

Gruplar arasında NLO ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,052$ ). Doğrudan inflamasyonun artan derecesi ile ilişkili olduğu bilinen NLO'nı sağlıklı kontrol grubunda en düşük, NAKYH olmayan grupta orta değerde, NAKYH olan grupta ise en yüksek olarak saptadık.

Gruplar arasında TLO ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da ( $p=0,381$ ) obez grubun TLO'nı sağlıklı kontrol grubuna göre numerik olarak daha yüksek bulduk.

Sağlıklı grubun LMO ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. Sağlıklı grubun LMO ortalaması NAKYH olan ve olmayan gruplara göre de istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,050$   $p=0,021$ ). OTH ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Obez grubun SII ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,002$ ;  $p<0,05$ ). NAKYH olan grubun SII ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Obez grubun ürik asit ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ )

**Sonuç:** Obez çocuklarda araştırdığımız NLO, TLO, LMO, SII gibi inflamatuvar belirteçlerin ve ürik asit yüksekliği, hipertrigliseridemi, LDL yüksekliği,



HDL düşüklüğü gibi biyokimyasal sonuçların beraber ve dikkatli değerlendirilmesinin erken dönemde çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, subklinik inflamasyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı, sistemik inflamatuvar indeks, ürik asit.



# *Abstract*

## **INVESTIGATION OF OBESITY INDUCED INFLAMMATORY MARKERS IN PREPUBERTAL CHILDREN**

**Introduction and Aim:** Obesity is a global health problem that affects both children and adults. Prevention and treatment of childhood obesity is very important, especially in terms of preventing complications that may occur in adulthood. Obesity is a chronic inflammatory disease. It causes important complications such as atherosclerosis as a result of infiltration of neutrophils in adipose tissue and release of cytokines with immune-related mechanisms. The early markers of this subclinical inflammation and its relationship with the clinical course are very important. Many inflammatory markers are currently detected in obesity. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Lymphocyte Monocyte Ratio (LMR), Systemic Inflammatory Index (SII), Mean Platelet Volume (MPV) are gaining importance for the detection of subclinical inflammation due to their affordability and ease of application.

In our study; We aimed to investigate the relationship between NLR, PLR, LMR, SII, MPV, uric acid and lipid profile, which are markers of subclinical inflammation, in obesity-associated hepatosteatosis in prepubertal children.

**Materials and Methods:** Between 01.01.2017 and 01.03.2021 101 prepubertal children aged 5 to 11 years without any chronic disease, who applied to Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Pediatrics Health and Diseases Clinic, General Pediatric Polyclinic and Pediatric Endocrine Polyclinic with the complaint of overweight and were diagnosed with simple obesity was included in the study. During this period, 53 completely healthy prepubertal children aged between 5 and 11 years, without any known disease or obesity, who applied to the General Pediatrics outpatient clinic for general control, constituted the control group. Medical records of 101 obese children with Body Mass Index (BMI) >95th percentile, constituting the study group, were reviewed retrospectively. Demographic data such as patients' age, gender, weight, height, body mass index, BMI z scores, birth weights,

and complete blood count, biochemical test results (blood glucose, uric acid, GGT, ALP, protein, albumin, ALT, AST, lipid profile) and all abdominal ultrasonography reports were reviewed. Obese patients were divided into 2 groups as with and without hepatosteatosi according to the results of whole abdomen ultrasonography. Ultrasonography was not performed for the diagnosis of hepatosteatosi in the healthy control group.

The obese group with and without NAFLD were compared among themselves and also with the healthy control group in terms of NLR, PLR, LMR, SII, MPV, lipid profile and biochemical markers.

**Results:** In our study, the number of obese children was n:101 (65.58%), while the number of healthy children in the control group was n:53 (34.42%). Their ages ranged from 5 to 11 years, with a mean of  $8.56 \pm 1.66$  years and a median of 8.75 years. Hepatosteatosi was found in 69.3% (n=70) of the children in the obese group, while hepatosteatosi was not found in 30.7% (n=31) of the same group.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of NLR averages ( $p=0.052$ ). We found that NLR, which is known to be directly related to the increasing degree of inflammation, was lowest in the healthy control group, moderate in the group without NAFLD, and highest in the group with NAFLD.

Although there was no statistically significant difference between the groups in terms of mean PLR ( $p=0.381$ ), we found that the obese group's PLR was numerically higher than the healthy control group.

The mean LMR of the healthy group was found to be statistically significantly higher than that of the obese group. The mean LMR of the healthy group was found to be statistically significantly higher than the groups with and without NAFLD ( $p=0.050$ ,  $p=0.021$ , respectively). No significant relationship was found between MPV and obesity.

The mean SII of the obese group was found to be statistically significantly higher than the control group ( $p<0.002$ ;  $p<0.05$ ). The mean SII of the NAFLD group was found to be statistically significantly higher than the control group ( $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ).

The uric acid mean of the obese group was found to be statistically significantly higher than the healthy control group ( $p<0.001$ ;  $p<0.05$ )

**Conclusion:** We think that careful evaluation of inflammatory markers such as NLR, TLR, LMO, and SII in obese children and biochemical results such as high uric acid, hypertriglyceridemia, high LDL, low HDL together and carefully in the early period is very important.

**Keywords:** Obesity, subclinical inflammation, non-alcoholic fatty liver disease, mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, lymphocyte monocyte ratio, systemic inflammatory index, uric acid.



---

# İçindekiler

---

|                                                                 |             |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Tablo Listesi</b>                                            | <b>xiii</b> |
| <b>Şekil Listesi</b>                                            | <b>xiv</b>  |
| <b>Kısaltmalar</b>                                              | <b>xvi</b>  |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                         | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                        | <b>3</b>    |
| 2.1 OBEZİTE TANIMI.....                                         | 3           |
| 2.2 OBEZİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER .....  | 3           |
| 2.2.1 Vücut Kitle İndeksi .....                                 | 4           |
| 2.2.2 Boya Göre Ağırlık .....                                   | 6           |
| 2.2.3 Bel-Kalça Oranı.....                                      | 7           |
| 2.2.4 Bel Çevresi .....                                         | 7           |
| 2.2.5 Bel-Boy Oranı .....                                       | 7           |
| 2.2.6 Antropometrik Ölçümler.....                               | 7           |
| 2.2.6.1 Deri Kıvrım Kalınlığı .....                             | 8           |
| 2.2.6.2 Orta Kol Kas Çevresi.....                               | 8           |
| 2.2.7 Görüntüleme.....                                          | 8           |
| 2.2.8 Hidrodensitometri .....                                   | 9           |
| 2.2.9 İzotop Dilüsyonu .....                                    | 9           |
| 2.2.10 Biyoelektrik Empedans Analizi .....                      | 9           |
| 2.2.11 Hava Yer Değiştirme Pletismografisi .....                | 9           |
| 2.2.12 Dual Enerji X-Ray Absorpsiyonunun Değerlendirilmesi..... | 10          |
| 2.2.13 Nötron Aktivasyon Analizi .....                          | 10          |
| 2.2.14 Toplam Vücut Potasyumu .....                             | 10          |
| 2.2.15 Kantitatif Manyetik Rezonans.....                        | 10          |
| 2.3 OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ .....                            | 10          |
| 2.4 OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI.....                           | 14          |
| 2.4.1 Yağ Dokusunun Anatomik Özelliklerine Göre Obezite .....   | 14          |
| 2.4.2 Yağ Dokusunun Dağılımına Göre Obezite.....                | 14          |
| 2.4.3 Obezitenin Başlama Yaşına Göre.....                       | 15          |
| 2.4.4 Etiyolojiye Göre .....                                    | 15          |
| 2.5 OBEZİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ .....                          | 17          |
| 2.6 OBEZİTENİN PATOGENEZİ .....                                 | 22          |
| 2.7 OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI .....                           | 23          |
| 2.8 OBEZİTENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ .....                      | 25          |
| 2.8.1 Non-Farmakolojik Yaklaşım .....                           | 26          |
| 2.8.2 Farmakolojik Tedavi.....                                  | 27          |

|           |                                                                           |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.8.3     | Cerrahi Tedavi.....                                                       | 28         |
| 2.9       | OBEZİTENİN NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH) İLE İLİŞKİSİ..... | 29         |
| 2.9.1     | NAYKH Epidemiyolojisi.....                                                | 30         |
| 2.9.2     | NAYKH Patogenezi.....                                                     | 31         |
| 2.9.2.1   | İnsülin Direnci.....                                                      | 32         |
| 2.9.2.2   | Artmış Serbest Yağ Asitleri .....                                         | 32         |
| 2.9.2.3   | Genetik Faktörler.....                                                    | 33         |
| 2.9.2.4   | Mikrobiyom .....                                                          | 33         |
| 2.9.2.5   | Gelişmeye Yönelik Programlama: Perinatal Etki .....                       | 34         |
| 2.9.2.6   | Mitokondri Fonksiyon Bozukluğu .....                                      | 35         |
| 2.9.2.7   | Oksidatif Stres.....                                                      | 35         |
| 2.9.3     | NAYKH Klinik.....                                                         | 36         |
| 2.9.4     | NAYKH Tanı .....                                                          | 36         |
| 2.9.4.1   | Karaciğer Biyopsisi .....                                                 | 36         |
| 2.9.4.2   | Laboratuvar.....                                                          | 37         |
| 2.9.4.3   | Görüntüleme .....                                                         | 37         |
| 2.9.4.4   | Tarama .....                                                              | 38         |
| 2.9.5     | NAYKH Tedavi.....                                                         | 39         |
| 2.9.5.1   | Yaşam Tarzı Değişikliği.....                                              | 39         |
| 2.9.5.2   | Farmakoterapi.....                                                        | 40         |
| 2.9.5.3   | Bariatrik Cerrahi .....                                                   | 41         |
| 2.10      | OBEZİTENİN İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ .....                                 | 42         |
| <b>3.</b> | <b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                    | <b>44</b>  |
| 3.1.      | İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER .....                                           | 46         |
| <b>4.</b> | <b>BULGULAR</b>                                                           | <b>47</b>  |
| 4.1       | DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....          | 47         |
| 4.2       | HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....                          | 52         |
| 4.3       | BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....                           | 60         |
| <b>5.</b> | <b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                                  | <b>67</b>  |
| 5.1       | TARTIŞMA .....                                                            | 67         |
| 5.2       | SONUÇ .....                                                               | 74         |
|           | <b>Kaynaklar</b>                                                          | <b>76</b>  |
|           | <b>Ek A. Etik Kurul Onay Formu</b>                                        | <b>104</b> |

---

## Tablo Listesi

---

|       |                                                                                                            |    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1:  | Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme .....                       | 5  |
| 2.2:  | Vücut kitle indeksi persentil değerleri (kg/m <sup>2</sup> ) .....                                         | 6  |
| 2.3:  | Çocuklarda endojen obezite nedenleri.....                                                                  | 16 |
| 2.4:  | Çocukluk yaş grubunda obezitenin ayırıcı tanısı .....                                                      | 16 |
| 4.1:  | Cinsiyete göre grupların dağılımı .....                                                                    | 48 |
| 4.2:  | Grupların antropometrik ölçümleri ve z skorlarının karşılaştırılması.....                                  | 51 |
| 4.3:  | NAYKH olan obez grup ile kontrol grubunun antropometrik ölçümleri .....                                    | 52 |
| 4.4:  | Obez grupların sağlıklı kontrol grubu ile hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması .....    | 58 |
| 4.5:  | NAYKH olan obez grup ile kontrol grubunun hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması .....    | 58 |
| 4.6:  | NAYKH olmayan obez grup ile kontrol grubunun hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması ..... | 59 |
| 4.7:  | NAYKH olan ve olmayan obez gruplarının hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması .....       | 59 |
| 4.8:  | Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....                              | 65 |
| 4.9:  | Obez, NAYKH olan ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....                  | 65 |
| 4.10: | Obez, NAYKH olmayan ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....               | 66 |
| 4.11: | Obez NAYKH olan ve olmayan grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....                  | 66 |

---

## Şekil Listesi

---

|       |                                                                                                                                     |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1:  | Yıllara göre çocuklardaki obezite prevalansı.....                                                                                   | 11 |
| 2.2:  | 2016 yılında aşırı kilolu veya obez olan 5-19 yaş arası çocuk sayısı ve DSÖ bölgelerine göre 2010'dan 2016'ya prevalans artışı..... | 12 |
| 2.3:  | Cinsiyete göre genç nüfusun vücut kitle indeksi dağılımı, 2016, 2019.....                                                           | 13 |
| 2.4:  | COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 çalışmaları: Türkiye'de 7-8 yaş çocuklarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansı.....                | 14 |
| 2.5:  | Çocukluk çağı obezitesinin olası komplikasyonları .....                                                                             | 24 |
| 2.6:  | Obezite ve NAYKH.....                                                                                                               | 30 |
| 2.7:  | Non-alkolik steatohepatit patogenezinde çift vuru teorisi .....                                                                     | 31 |
| 2.8:  | NAYKH patogenezi .....                                                                                                              | 33 |
| 2.9:  | NAYKH'na neden olan genetik, epigenetik, mikrobiyom ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim. ....                                | 35 |
| 4.1:  | Kontrol ve çalışma grubunun dağılımı .....                                                                                          | 47 |
| 4.2:  | Çalışmanın akış diyagramı .....                                                                                                     | 48 |
| 4.3:  | Obez ve kontrol grubunun doğum ağırlığı dağılımı.....                                                                               | 49 |
| 4.4:  | Çalışma ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerinin z skorlarının karşılaştırılması.....                                      | 51 |
| 4.5:  | Obez ve sağlıklı grubun ortalama lökosit ve nötrofil değerlerinin karşılaştırılması.....                                            | 53 |
| 4.6:  | Obez ve sağlıklı grubun ortalama trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....                                                      | 54 |
| 4.7:  | NAYKH olmayan obez ve sağlıklı grubun LMO değerlerinin karşılaştırılması.....                                                       | 55 |
| 4.8:  | NAYKH olan obez ve sağlıklı grubun LMO değerlerinin karşılaştırılması.....                                                          | 56 |
| 4.9:  | Obez ve sağlıklı grubun LMO değerlerinin karşılaştırılması.....                                                                     | 56 |
| 4.10: | NAYKH olan obez ve sağlıklı grubun SII değerlerinin karşılaştırılması.....                                                          | 57 |
| 4.11: | Obez ve sağlıklı grubun SII değerlerinin karşılaştırılması.....                                                                     | 57 |
| 4.12: | Obez grup ile kontrol grubunun ürik asit ortalamasının karşılaştırılması.....                                                       | 61 |
| 4.13: | NAYKH olan obez grup ile kontrol grubunun ürik asit ortalamasının karşılaştırılması .....                                           | 62 |



|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.14: NAYKH olmayan obez grup ile kontrol grubunun ürik asit ortalamasının karşılaştırılması ..... | 62 |
| 4.15: Obez grup ile kontrol grubunun ALT, trigliserit değerlerinin karşılaştırılması.....          | 63 |
| 4.16: Obez grup ile kontrol grubunun LDL, HDL değerlerinin karşılaştırılması.....                  | 64 |



|                  |                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------|
| AASLD .....      | Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği    |
| AgRP .....       | Aguiti Related Peptid                              |
| BKO .....        | Bel-Kalça Oranı                                    |
| BT.....          | Bilgisayarlı Tomografi                             |
| CAP .....        | Controlled Attenuation Parameter                   |
| CART .....       | Kokain ve Amfetamin ile İlişkili Transkript Faktör |
| CatD .....       | Katepsin D                                         |
| CDC.....         | Centers for Disease Control                        |
| CK-18 .....      | Sitokeratin 18                                     |
| CRP .....        | C-Reaktif Protein                                  |
| ÇEDD .....       | Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği                  |
| DA .....         | Doğum Ağırlığı                                     |
| DSÖ.....         | Dünya Sağlık Örgütü                                |
| FABP .....       | Yağ Asidi Bağlayıcı Protein                        |
| FFA .....        | Serbest Yağ Asitleri                               |
| FGF-21 .....     | Fibroblast Büyüme Faktörü                          |
| GABA .....       | Gama-Aminobütirik Asit                             |
| GBD .....        | Global Burden of Disease                           |
| GCKR .....       | Glucokinase Regulatory Protein                     |
| HDL-K .....      | Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                      |
| IGF-1 .....      | Insulin Like Growth Faktör-1                       |
| IL-6.....        | Interlökin-6                                       |
| KMR .....        | Kantitatif Manyetik Rezonans                       |
| LDL-K .....      | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                       |
| LMO.....         | Lenfosit Monosit Oranı                             |
| MC3R .....       | Melanokortin 3 Reseptör                            |
| MC4R .....       | Melanokortin 4 Reseptörü                           |
| MRI .....        | Manyetik Rezonans Görüntüleme                      |
| MSH .....        | Melanokortin Stimulan Hormon                       |
| NAKYH.....       | Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı              |
| NASH.....        | Nonalkolik Steatohepatit                           |
| NHANES III ..... | Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi   |
| NLO .....        | Nötrofil Lenfosit Oranı                            |
| NPY .....        | Nöropeptid Y                                       |

|                |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| OKÇ .....      | Orta Kol Çevresi                                      |
| OKKÇ .....     | Orta Kol Kas Çevresi                                  |
| OTH.....       | Ortalama Trombosit Hacmi                              |
| PDFF .....     | Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu                       |
| PNPLA3.....    | Patatin-Like Phospholipase Domaincontaining Protein 3 |
| POMC .....     | Pro-opiomelanokortin                                  |
| PPAR-α .....   | Peroksizomal Proliferatör Aktive Reseptör-a           |
| PVN .....      | Paraventriküler Nükleus                               |
| ROS .....      | Reaktif Oksijen Radikalleri                           |
| ROT .....      | Reaktif Oksijen Türleri                               |
| SDI .....      | Sosyodemografik İndeks                                |
| SII.....       | Sistemik İnflamatuar İndeks                           |
| SPECT .....    | Manyetik Rezonans Spektroskopi                        |
| TDK .....      | Triseps Deri Kıvrımı                                  |
| tip 2 DM ..... | Tip 2 Diyabetes Mellitus                              |
| TK .....       | Total Kolesterol                                      |
| TLO.....       | Trombosit Lenfosit Oranı                              |
| TLR .....      | Toll Like Reseptörler                                 |
| TNF-α .....    | Tümör Nekroz Edici Faktör-Alfa                        |
| USG.....       | Ultrasonografi                                        |
| VKİ .....      | Vücut Kitle İndeksi                                   |
| VLDL .....     | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                      |
| WBC .....      | Kan Lökosit Sayısı                                    |

---

### GİRİŞ ve AMAÇ

---

Çocukluk çağı obezitesi 21. yüzyılın en önemli küresel halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Fazla kilolu ve obez çocukların yetişkinliklerine kadar obez kalmaları, genç yaşta diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılıklarını yükseltir. Çocukluk çağında obezitenin önlenmesi ile erişkin dönemde obeziteye bağlı hastalıklar büyük ölçüde azaltılabilir. Çocukluk çağı obezitesinin erken tanınması ve subklinik inflamasyonun saptanması erişkin yaşlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonların öngörülmesine olanak sağlar. Bu nedenle çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi çok önemlidir (1).

Obezite kronik inflamatuvar bir hastalık olup kardiyovasküler hastalık, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom ve non-alkolik steatohepatite neden olmaktadır. Obezite ile ilişkili bu inflamasyon, nötrofillerin abdominal yağ içinde geçici infiltrasyonu ve adipositlere bağlanmasını içeren adipoz dokudaki immunité disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır (2).

Hepatosteatoz histopatolojik incelemede, karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasını lipidlerin oluşturması veya hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ vakuollerinin bulunması olarak tanımlanır (3). Obez hastalardaki kronik inflamasyonun, non-alkolik hepatosteatoz ile ilişkisi gösterilmiştir (4). Geri dönüşümlü bir durum olan hepatosteatoz, çoğu hastada asemptomatiktir. Ancak tedavi edilemeyen ilerlemiş hastalarda steatohepatit ve dolayısıyla ağır karaciğer yetmezliği kaçınılmazdır (5).

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, aterosklerozun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Büyük trombositler hemostatik olarak daha aktiftir. Bu nedenle ortalama trombosit hacmi, aterosklerozun bir belirleyicisi olan trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılır (6).

Obezite kaynaklı lenfoid doku bütünlüğünün bozulması, lökosit popülasyonu ve fenotiplerinin değişmesi, patojene karşı oluşan immün yanıt fonksiyonunun bozulması ve doku homeostazisinin sağlanamaması ile kronik inflamatuvar süreç ilerler (7).

Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite modelinde, kemik iliğinde lenfosit gelişiminin önemli bir uyarıcısı olan IL7 baskılanmakta ve lenfoid hücre sayısı anlamlı ölçüde düşmektedir (8).

Yapılan çalışmalar NLO'nun obezite ile anlamlı ölçüde arttığını ve C-reaktif protein (CRP) ile NLO arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu bildirmektedir (9,10).

Adipoz dokuda artan serbest yağ asitleri ve reaktif oksijen türleri (ROT) preadipositlerden ve olgun adipositlerden artmış sitokin sekresyonuna (TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL6, Leptin vs.) ardından hipoksi, nekroz ve immün hücre infiltrasyonuna neden olmaktadır (11). Böylece inflamatuvar yanıt sürekli hale gelerek düşük düzeyde sistemik inflamasyon meydana gelmektedir (12). Obez bireylerde CRP seviyesinin normal insanlardan daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (13). Sistemik inflamasyon sonucu adipoz dokudan dolaşıma salınımı artan serbest yağ asitleri karaciğer gibi farklı dokularda birikerek zamanla endotel disfonksiyonu ve insülin direnci gibi metabolik sorunlara zemin hazırlamaktadır. Bu durum diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, respiratuvar hastalıklar ve hipertansiyon gibi birbiri ile bağlantılı hastalıklara ve çoklu organ yetmezliklerine neden olabilmektedir (12,14,15).

Obezitede güncel olarak birçok inflamatuvar belirteç saptanmaktadır. Subklinik inflamasyonun saptanması için uygun maliyeti ve kolay uygulanabilir olmasıyla NLO, TLO, LMO, SII, OTH önem kazanmaktadır.

Biz çalışmamızda; prepubertal çocuklarda obezite ile ilişkili hepatosteatozda, subklinik inflamasyonun belirteçleri olan NLO, TLO, LMO, SII, OTH, ürik asit ve lipid profil arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

---

### GENEL BİLGİLER

---

#### 2.1 OBEZİTE TANIMI

Eski çağlardan beri varolan obezite farklı dönem ve bölgelerde gücün, zenginliğin ve güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son 30 yılda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının topluma maddi ve manevi yükü giderek daha çok fark edilmiştir. Obezitenin bir hastalık olduğu, tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir (16). Obezite, genel olarak vücuda alınan enerji miktarının enerji harcamasından fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezite “Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır (1).

Vücut yağını doğrudan ölçmek için kullanılan yöntemler günlük pratikte uygun değildir. Bu nedenle, obezite genellikle kilo ve boy arasındaki ilişki (yani antropometri) ile değerlendirilir ve bu, klinik amaçlar için yeterince doğru olan vücut yağının bir tahminini sağlar. VKİ, iki yaş ve üstü çocuklar için kabul edilen aşırı kilo ve obezite ölçüsüdür (17).

#### 2.2 OBEZİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Bel çevresi, bel-kalça oranı, deri kıvrım kalınlığı ölçümü, biyoelektrik empedans analizi vücut yağ oranının incelenmesini sağlayan teknikler olup; vücut yağ oranı ölçüm tekniklerinin zorluğu, maliyeti ve vücut kas kütlesinin de bu ölçümleri etkileyebilmesi nedeniyle obezite, vücut ağırlığı ve boyu üzerinden hesaplanan VKİ ile tariflenir (18).

### 2.2.1 Vücut Kitle İndeksi

VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy (m) uzunluğunun karesine bölünmesi ile vücut ağırlığı (kg) / (vücut boyu x vücut boyu (m<sup>2</sup>)) elde edilir. Buna göre VKİ değeri 25-30 arasında olanlar fazla kilolu, VKİ değeri 30'dan fazla olanlar obez kabul edilir (19).

$$VKİ = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{(\text{boy(m)})^2}$$

Bu referanslar çocuklara ve ergenlere doğrudan uygulanamaz. Çünkü VKİ cinsiyet ve yaşa göre çocukların gelişiminin bir sonucu olarak farklılık gösterir. Boy ve kilodaki büyümenin yanı sıra pubertal gelişim de VKİ üzerinde etkin bir rol oynar (20). Çocukluk ve ergenlik dönemindeki bu farklılıkların hesaba katılması ile ulusal veya uluslararası çocuk popülasyonlarının persentil ve standart deviasyon skorları (SDS) temelli, yaşa ve cinsiyete bağlı VKİ referans eğrileri oluşturulmuştur (21,22). Günümüzde DSÖ ve Centers for Disease Control (CDC) tarafından oluşturulan referans eğrileri yaygın olarak kullanılmaktadır (22,23). CDC, 2 ile 20 yaş arasındaki çocuklarda VKİ'ne dayalı persentil eğrilerinin kullanılmasını, 2 yaş altındaki çocuklarda ise DSÖ büyüme standartlarının kullanılmasını önermektedir (23).

Birleşik Devletler Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi ile CDC, antropometrik ölçümler için VKİ-Z skorlamasını geliştirmiştir. VKİ-Z skoru izlenen değer ile referans popülasyonun yaşa ve cinsiyete göre ortanca değeri arasındaki farkın, referans popülasyonun standart sapmasına oranıdır. Bu skorlamaya göre yaşa ve cinsiyete göre z skorunun sıfır olması 50 persentile, +1 olması 84 persentile, +2 olması 94 persentile, +2,85 olması 99 persentile eşittir (24,25).

DSÖ, 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde obeziteyi medyan değer 2 standart sapmanın üzeri olması olarak tanımlamaktadır (23,26).

CDC, 2-20 yaş arası çocuk ve ergenlerde obeziteyi, VKİ'nin 95 persentil ve üstü olması olarak tanımlamaktadır (27).

- **Zayıf** – VKİ persantili <5

- **Normal Ağırlıkta** – VKİ persantili 5-84,99
- **Fazla Kilolu** – VKİ persantili 85-94,99
- **Obez** – VKİ persantili  $\geq 95$

Yetişkin, çocuk ve adolesanlarda VKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme (28)

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

VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: standart deviasyon



Türk çocuklarının VKİ'nin değerlendirilmesinde kullanılan yerel referans değerleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2:** Vücut kitle indeksi persentil değerleri (kg/m<sup>2</sup>) (29)

| Erkek |      |      |      |      |      |      | Yaş            | Kız   |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|----------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| 5     | 15   | 25   | 50   | 75   | 85   | 95   |                | 5     | 15   | 25   | 50   | 75   | 85   | 95   |
| 11.4  | 12.2 | 12.7 | 13.7 | 14.6 | 15.2 | 16.1 | <b>Doğum</b>   | 11.4  | 12.2 | 12.6 | 13.5 | 14.4 | 14.9 | 15.8 |
| 14.4  | 15.3 | 15.8 | 16.9 | 18.0 | 18.6 | 19.7 | <b>3 ay</b>    | 13.9  | 14.8 | 15.3 | 16.3 | 17.3 | 17.9 | 18.9 |
| 15.0  | 15.9 | 16.5 | 17.5 | 18.6 | 19.2 | 20.3 | <b>6 ay</b>    | 14.7  | 15.4 | 15.9 | 16.9 | 18.0 | 18.6 | 19.7 |
| 15.1  | 16.0 | 16.5 | 17.5 | 18.6 | 19.3 | 20.4 | <b>9 ay</b>    | 14.8  | 15.5 | 16.0 | 17.0 | 18.0 | 18.6 | 19.8 |
| 14.9  | 15.7 | 16.2 | 17.2 | 18.3 | 18.9 | 20.0 | <b>12 ay</b>   | 14.6  | 15.3 | 15.7 | 16.6 | 17.7 | 18.2 | 19.4 |
| 14.7  | 15.5 | 16.0 | 17.0 | 18.0 | 18.6 | 19.7 | <b>15 ay</b>   | 14.5  | 15.1 | 15.6 | 16.4 | 17.4 | 18.0 | 19.1 |
| 14.5  | 15.3 | 15.7 | 16.7 | 17.7 | 18.3 | 19.3 | <b>18 ay</b>   | 14.2  | 14.9 | 15.3 | 16.2 | 17.1 | 17.7 | 18.8 |
| 14.3  | 15.0 | 15.4 | 16.3 | 17.3 | 17.9 | 19.0 | <b>2 yaş</b>   | 14.0  | 14.6 | 15.1 | 15.9 | 16.9 | 17.4 | 18.5 |
| 14.2  | 14.8 | 15.3 | 16.2 | 17.2 | 17.7 | 18.8 | <b>2.5 yaş</b> | 13.9  | 14.6 | 15.0 | 15.8 | 16.7 | 17.3 | 18.3 |
| 13.9  | 14.6 | 15.0 | 15.9 | 17.0 | 17.6 | 18.7 | <b>3 yaş</b>   | 133.8 | 14.4 | 14.8 | 15.5 | 16.4 | 17.0 | 17.9 |
| 13.8  | 14.5 | 14.9 | 15.8 | 16.8 | 17.4 | 18.5 | <b>3.5 yaş</b> | 13.7  | 14.3 | 14.7 | 15.5 | 16.4 | 17.0 | 18.0 |
| 13.7  | 14.4 | 14.8 | 15.7 | 16.7 | 17.3 | 18.4 | <b>4. yaş</b>  | 13.6  | 14.2 | 14.6 | 15.4 | 16.4 | 17.0 | 18.1 |
| 13.6  | 14.2 | 14.7 | 15.6 | 16.6 | 17.2 | 18.4 | <b>4.5 yaş</b> | 13.5  | 14.2 | 14.6 | 15.4 | 16.5 | 17.1 | 18.2 |
| 13.5  | 14.2 | 14.6 | 15.5 | 16.5 | 17.1 | 18.3 | <b>5 yaş</b>   | 13.4  | 14.0 | 14.5 | 15.5 | 16.6 | 17.3 | 18.8 |
| 13.4  | 14.1 | 14.5 | 15.4 | 16.5 | 17.1 | 18.4 | <b>5.5 yaş</b> | 13.4  | 14.0 | 14.5 | 15.5 | 16.6 | 17.3 | 18.8 |
| 13.4  | 14.1 | 14.5 | 15.4 | 16.5 | 17.2 | 18.5 | <b>6 yaş</b>   | 13.3  | 14.0 | 14.5 | 15.5 | 16.7 | 17.5 | 19.1 |
| 13.6  | 14.3 | 14.7 | 15.7 | 16.9 | 17.6 | 19.1 | <b>7 yaş</b>   | 13.3  | 14.0 | 14.5 | 15.6 | 16.9 | 17.8 | 19.7 |
| 13.8  | 14.5 | 15.0 | 16.1 | 17.4 | 18.2 | 19.9 | <b>8 yaş</b>   | 13.4  | 14.2 | 14.7 | 15.9 | 17.4 | 18.4 | 20.4 |
| 14.0  | 14.8 | 15.3 | 16.5 | 18.0 | 19.0 | 21.0 | <b>9 yaş</b>   | 13.6  | 14.5 | 15.1 | 16.4 | 18.1 | 19.2 | 21.5 |
| 14.1  | 15.1 | 15.7 | 17.1 | 18.9 | 20.1 | 22.5 | <b>10 yaş</b>  | 13.9  | 14.9 | 15.6 | 17.1 | 19.0 | 20.2 | 22.6 |
| 14.6  | 15.8 | 16.5 | 18.2 | 20.4 | 21.7 | 24.5 | <b>11 yaş</b>  | 14.5  | 15.6 | 16.4 | 18.0 | 20.0 | 21.3 | 23.8 |
| 15.2  | 16.5 | 17.4 | 19.3 | 21.7 | 23.1 | 26.0 | <b>12 yaş</b>  | 15.3  | 16.5 | 17.3 | 19.0 | 21.1 | 22.3 | 24.8 |
| 15.6  | 17.0 | 18.0 | 19.9 | 22.3 | 23.7 | 26.5 | <b>13 yaş</b>  | 16.3  | 17.5 | 18.3 | 19.9 | 21.9 | 23.1 | 25.4 |
| 16.4  | 17.7 | 18.6 | 20.5 | 22.8 | 24.2 | 27.0 | <b>14 yaş</b>  | 17.1  | 18.3 | 19.0 | 20.6 | 22.5 | 23.6 | 25.8 |
| 17.2  | 18.5 | 19.4 | 21.9 | 24.1 | 25.4 | 28.2 | <b>16 yaş</b>  | 18.1  | 19.1 | 19.8 | 21.2 | 23.0 | 24.0 | 26.1 |
| 18.7  | 19.9 | 20.7 | 22.5 | 24.7 | 26.1 | 28.8 | <b>17 yaş</b>  | 18.5  | 19.5 | 20.1 | 21.5 | 23.1 | 24.2 | 26.2 |
| 19.2  | 20.5 | 21.3 | 23.1 | 25.2 | 26.6 | 29.4 | <b>18 yaş</b>  | 19.0  | 19.9 | 20.5 | 21.8 | 23.3 | 24.3 | 26.1 |

### 2.2.2 Boya Göre Ağırlık

Boya göre ağırlık ölçümleri, adipoziteyi değerlendirmenin başka bir yoludur ve iki yaşından küçük çocuklarda obezite veya gelişme geriliğinin klinik değerlendirmesi için tercih edilen yöntemdir (30). Beklenen vücut ağırlığı, standart büyüme eğrileri kullanılarak kronolojik yaşa göre boy persentiliyle orantılı ağırlık persentilinden belirlenir

İki yaşından büyük çocuklar için, VKİ, adipozite için standart ölçü olarak boy-ağırlık tahminlerinin yerini almıştır, çünkü boy-ağırlık ölçümleri vücut yağı ile iyi bir korelasyon göstermez ve boydan daha fazla etkilenir.

### 2.2.3 Bel-Kalça Oranı

Abdominal obezite, klinik olarak bel çevresi veya bel çevresinin kalça çevresine oranı (bel-kalça oranı [BKO]) ölçülerek değerlendirilir. Bel çevresi, normal bir ekspirasyonun sonunda sağ iliumun en üst lateral sınırının hemen üstünde ölçülür. Kalça çevresi, kalça ve kalçaların maksimum çevresi seviyesinde yatay bir düzlemde ölçülür.

BKO'ı 0,95 veya daha fazla olan erkekler ve BKO'ı 0,85 veya daha fazla olan kadınların artmış kardiyovasküler hastalık açısından risk altında olduğu kabul edilir. Çocuklar için benzer tanımlar geliştirilmemiştir, ancak karında yağlanma varsa kardiyovasküler hastalık açısından risk altındadır (31-33).

### 2.2.4 Bel Çevresi

Bel çevresi persentil eğrileri Kanadalı, İngiliz, İtalyan, İspanyol ve Avustralyalı çocuklar için geliştirilmiştir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinden (NHANES III) elde edilen veriler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklar ve ergenler için yaşa, cinsiyete ve etnik kökene özgü bel çevresi yüzdeliklerini belirlemek için kullanılmıştır (34).

### 2.2.5 Bel-Boy Oranı

Bel-boy oranı, kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilen abdominal yağlanmanın başka bir ölçüsüdür. NHANES III'ten elde edilen verilerin analizi, bel-boy oranının, 4 ile 17 yaş arasındaki çocuklarda artan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, toplam kolesterol ve açlık trigliseritlerini VKİ'ne göre daha iyi bir belirleyici olabileceğini göstermektedir (35).

### 2.2.6 Antropometrik Ölçümler

Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan antropometrik ölçümler, triseps deri kıvrımı ve orta-üst kol çevresidir. Triseps deri kıvrımı vücut yağını yansıtır ve orta-üst kol kesit alanı yağsız vücut kütleini yansıtır. Bu ölçümlerin kesinliği ve tekrarlanabilirliği düşük olduğundan, çoğu hasta için klinik değerlendirmeye çok az katkıda bulunurlar (36).

#### 2.2.6.1 Deri Kıvrım Kalınlığı

İnvaziv olmayan, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle deri kıvrımı kalınlığı ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle obez kişilerde deri kıvrım kalınlığı ölçümleri genellikle boy veya kilo ölçümlerinden daha az doğrudur (37).

#### 2.2.6.2 Orta Kol Kas Çevresi

Orta üst kol çevresi şu şekilde ölçülür:

- Çocuğun sağ kolu serbestçe asılmalı ve ardından 90 derecelik bir açıyla bükülmelidir.
- Olekranon ucu ile akromiyon arasındaki orta nokta işaretlenmelidir.
- Kolun çevresi, esnek bir metal bant ile orta noktada en yakın 0,1 cm'ye ölçülmelidir (38).

Orta kol kas çevresi (OKKÇ), triseps deri kıvrımından (TDK) ve orta kol çevresinden (OKÇ) aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$OKKÇ = OKÇ - (3.1416 \times TDK)$$

TDK ve OKÇ için ölçülen değerler ve hesaplanan OKKÇ referans değerlerle karşılaştırılır. 5 persentilin altındaki değerler akut yetersiz beslenme ile, 90 persentilden büyük değerler obezite ile ilişkilidir (39).

#### 2.2.7 Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT), visseral yağ dokusunu ölçmek için kullanılabilir. Teknik genellikle yağ dokusunu L4/L5 lomber disk seviyesinde tek kesitli bir kesitte ölçer. Aynı görüntüde deri altı yağ (karın kaslarının dışında) ölçülebilir. Viseral yağlanmanın bu ölçümleri, insülin direnci, trigliseritler, hepatik steatoz ve metabolik sendromun diğer bileşenleri ile ilişkilidir (40,41).

Vücut kompozisyonunu ölçmek için kullanılan yöntemler, belirleme kolaylığı, maliyet, doğruluk, radyasyon kullanımı ve vücut yağını tahmin etme açısından farklılık gösterir.

### 2.2.8 Hidrodensitometri

Su altı ağırlığı ölçüm yöntemi, Arşimet Prensibine yani suyun kaldırma kuvvetine dayanır. Buna göre; kas ve kemikler yağ dokusuna göre daha yoğun olduklarından, kas ve kemikten zengin vücut yapıları su içinde daha ağır olurlar. Vücudun su içindeki ve su dışındaki ağırlığı ölçülerek vücut yoğunluğu bulunur, vücut yoğunluğu yardımıyla da vücut yağ yüzdesi hesaplanır. Ancak çocuklarda uygulanması çok zordur.

### 2.2.9 İzotop Dilüsyonu

Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (%72) kabul edilerek hesaplama yapılmaktadır. İzotop dilüsyonu, stabil izotopların ve analitik ekipmanın maliyeti nedeniyle klinik ortamda pratik değildir.

### 2.2.10 Biyoelektrik Empedans Analizi

Biyoimpedans, vücut kompozisyonunu ölçmeye yarayan basit ve noninvaziv bir araçtır. Cinsiyet, etnik köken, ilaçlar, ödemin eşlik etmesi gibi durumlardan etkilenmesi ise kısıtlılıklarıdır (42).

Biyoimpedans, elektrik akımına vücut dokularının farklı derecelerde direnç göstermesine göre vücut kompozisyonunu belirler. Kemik ve yağ dokusu düşük iletkenlik sağlarken kas ve diğer dokular (su ve elektrolitten zengin) kolayca elektrik geçişine izin verir (43).

İmpedans ise ölçümlerde en az değişkenlik gösteren yöntem olarak basit yöntemlerden en doğru sonuç verenidir (44).

### 2.2.11 Hava Yer Değiştirme Pletismografisi

Hava yer değiştirme pletismografisi, vücut hacmini ve dolayısıyla yağ kütlesini belirlemek için bir yöntemdir. Su altı tartımı ile aynı tüm vücut ölçüm prensibini kullanan hava yer değiştirme pletismografisi, tüm vücut yoğunluğunun belirlenebileceği bir deneğin kütlesini ve hacmini ölçer. Bilgisayarlı basınç sensörleri daha sonra deneğin vücudu tarafından yer değiştiren hava miktarını belirler. Vücut yağı ve yağsız kas kütlesi daha sonra hesaplanabilir (45).

#### **2.2.12 Dual Enerji X-Ray Absorpsiyonunun Değerlendirilmesi**

Dual enerjili X ışını absorpsiyometre yöntemiyle, doğrusal olarak düşük enerjili X ışınları kullanılarak 5- 20 dakika arasında değişen sürelerde tüm vücut taranır. İki gamma ışınının vücut dokuları tarafından tutulması sonucu vücut yağ dokusu, yağsız vücut dokusu ve toplam vücut kemik mineral düzeyi saptanabilmektedir. Radyasyonun düşük dozda olması sebebiyle bebek ve çocuklarda da kullanılabilir. Vücut bileşimi saptanmasında en güvenilir yöntemlerden biridir.

#### **2.2.13 Nötron Aktivasyon Analizi**

Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada 16 aktivite olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartmanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır. Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir

#### **2.2.14 Toplam Vücut Potasyumu**

Potasyum vücut yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

#### **2.2.15 Kantitatif Manyetik Rezonans**

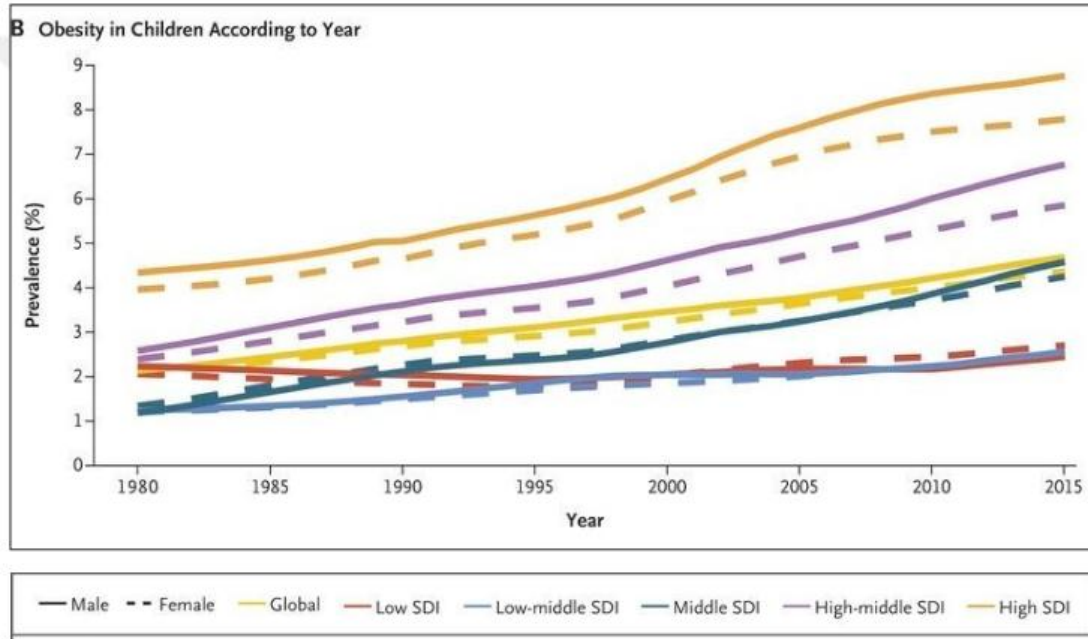
İnsan çalışmalarında vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kantitatif manyetik rezonans (KMR) kullanımı giderek daha fazla benimsenmektedir. Vücut kompozisyonunun invaziv olmayan bir ölçümü için geçerli ve kesin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. KMR ölçümü iyonlaştırıcı radyasyon kullanmaz ve sonuçlar yağsız kütle hidrasyonundan bağımsızdır. Küçük çocuklarda yapılan bir çalışma, hava yer değiştirme pletismografi sonuçları ile oldukça iyi bir korelasyon göstermiştir (46). Bu tekniğin rutin kullanımı, maliyeti nedeniyle araştırma ile sınırlıdır.

### **2.3 OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

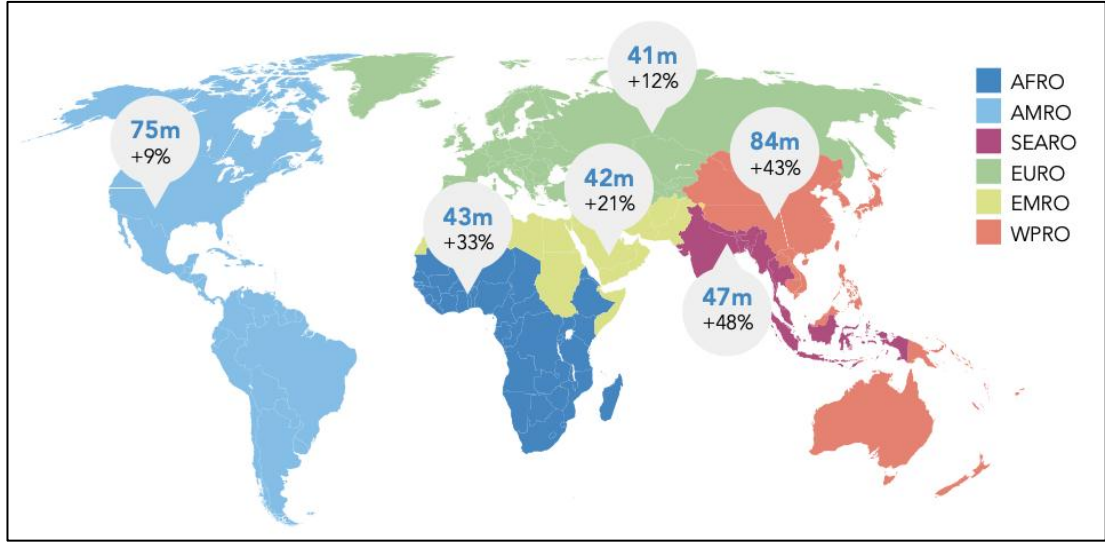
Obezite, hemen her toplumda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur. Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin

sorunu olsa da tahminler gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır. NCD-RisC Grubu tarafından yapılan tahminlere göre dünya genelinde 18 yaş ve üzeri yetişkin nüfusta, obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken, 2014 yılında sırasıyla %10,8 ve %14,8'e yükselmiştir. Ayrıca yetişkin erkeklerin %2,3'ü ve kadınların %5'inde ağır obezite ( $VKI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) bulunduğu, erkeklerin %0,6'sı ve kadınların %1,6'sının morbid obez olduğu gösterilmiştir. DSÖ tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir.

DSÖ verilerine göre, 1975 yılında 5-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %1'den azı obez iken, 2016 yılında kızların %6'sı, erkeklerin %8'i obezdir. Bu yaş grubunda toplamda 124 milyon ve 5 yaşından küçük 41 milyon çocuğun obez olduğu sanılmaktadır (28). Sosyodemografik İndeks'e (SDI) göre çocuklardaki obezite prevalansı Şekil 2.1'de, DSÖ bölgelerine göre 2010'dan 2016'ya prevalans artışı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1:** Yıllara göre çocuklardaki obezite prevalansı (47)



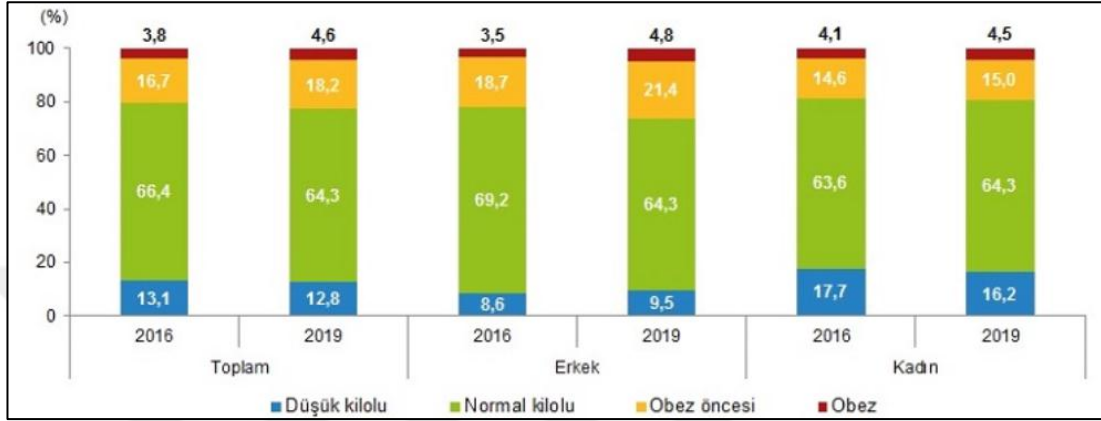
**Şekil 2.2:** 2016 yılında aşırı kilolu veya obez olan 5-19 yaş arası çocuk sayısı ve DSÖ bölgelerine göre 2010'dan 2016'ya prevalans artışı (48)

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın (NHANES III) 2011-2012 yılı değerlendirmesine göre; ABD'de 20 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %34,9'u ve 2-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %16,9'u obezdir. Tahminler, 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağını ön görmektedir. ABD'deki çocukların ve ergenlerin yaklaşık üçte biri aşırı kilolu veya obezdir (49).

Avrupa'da nüfusa göre yetişkin ve çocuklarda obezite giderek yayılmaktadır. 2018 yılında Viyana'da düzenlenen Avrupa Obezite Kongresi'nde uzmanlar ülkelerin son tahminleri kullanarak yetişkinlerin %30-70'inin aşırı kilolu olduğunu ve obezitenin yetişkinlerin %10-30'unu etkilediği öne sürmüştür. Dahası, DSÖ Avrupa Bölgesi'nde, 11 yaşındaki çocuklardan birinin ya fazla kilolu ya da obez olduğunu açıklamıştır. Avrupa Bölgesi'ndeki tüm yetişkinlerin yarısı ve çocukların ise beşte biri kiloludur. Bu çocukların da üçte biri obez olup, rakamlar hızla artmaktadır (50).

Türkiye sağlık araştırması sonuçlarına göre boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksi incelendiğinde, 2016 yılında 15-24 yaş arası genç nüfusta obezite oranı %3,8 iken bu oran 2019 yılında %4,6 oldu. Genç nüfusun obezite oranı cinsiyete göre incelendiğinde, genç erkeklerde 2016 yılında %3,5 iken bu oran 2019 yılında %4,8'e, genç kadınlarda ise 2016 yılında %4,1 iken 2019 yılında %4,5'e yükseldi.

Diğer taraftan, 2016 yılında genç nüfusta normal kilolu olanların oranı %66,4 iken bu oran 2019 yılında %64,3 oldu. Normal kilolu genç nüfus oranı cinsiyete göre incelendiğinde, genç erkeklerde 2016 yılında %69,2 iken bu oran 2019 yılında %64,3, genç kadınlarda ise 2016 yılında %63,6 iken 2019 yılında %64,3 oldu (Şekil 2.3) (51).

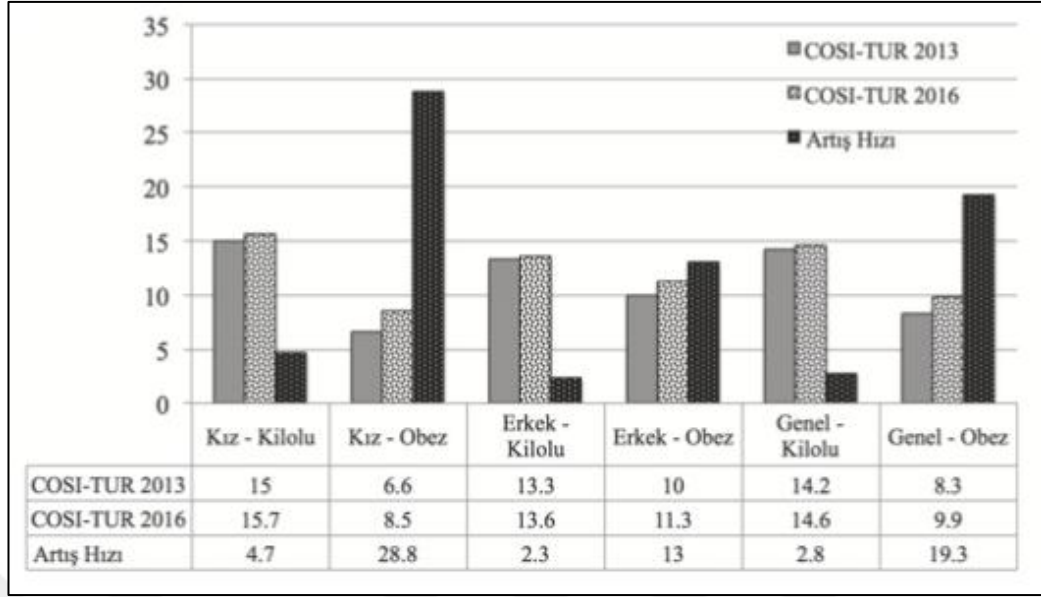


**Şekil 2.3:** Cinsiyete göre genç nüfusun vücut kitle indeksi dağılımı, 2016, 2019

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi çocukluk çağı obezite sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 ön çalışma raporuna göre Türkiye’de 0-5 yaş arası obezite sıklığı %8,5 (erkek %10,1, kız %6,8), 6- 18 yaş arası obezite sıklığı %8,2 (erkek %9,1, kız %7,3) olarak saptanmıştır (52).

Bölge bazında bakıldığında Ege Bölgesi en yüksek obezlik yüzdesine sahipken, Güneydoğu Anadolu’da bu yüzde en düşük değerdedir. Sonuç olarak Türkiye’de 7-8 yaş grubundaki her 4 çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir. Bu veriler, COSI-TUR 2013 çalışması ile karşılaştırıldığında, çocuklarda obezitenin üç yılda %19,3 oranında arttığı (kız %28,8, erkek %13) ve özellikle kız çocuklarındaki artışın alarm boyutlarında olduğu görülmektedir. COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 çalışmalarında kız ve erkek çocuklarında kiloluluk ve obezite prevalansı Şekil 2.4’de gösterilmiştir (28).





**Şekil 2.4:** COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 çalışmaları: Türkiye’de 7-8 yaş çocuklarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansı

## 2.4 OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI

Obezite; yağ dokusunun dağılımına ve anatomik özelliklerine, başlangıç yaşına ve etiolojide yer alan faktörlere göre sınıflandırılmaktadır.

### 2.4.1 Yağ Dokusunun Anatomik Özelliklerine Göre Obezite

- Hiperselüler Obezite: Adiposit sayısının arttığı bu tip genellikle çocukluk çağında görülür.
- Hipertrofik Obezite: Adiposit hacmi ve içerisindeki yağ miktarında artış olması ile oluşur, hücre sayısı sabittir. Genellikle erişkinlik ve gebelik döneminde görülür.

### 2.4.2 Yağ Dokusunun Dağılımına Göre Obezite

- Generalize Obezite: Yağ dokusunun tüm vücuda dağılması ile oluşan tiptir.
- Android (Abdominal/Santral) Obezite: Yağ dokusunun karın ve göğüste birikmesiyle oluşur ve genellikle erkeklerde görülür.
- Gynoid (Gluteal/Periferik) Obezite: Yağ dokusunun kalça ve uylukta birikmesiyle oluşur ve genellikle kadınlarda görülür.
- Visseral Obezite: İç organlarda yağ dokusunun birikmesidir.

### **2.4.3 Obezitenin Başlama Yaşına Göre**

- a) Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite
- b) Erişkin dönemde başlayan obezite

4 ile 16 yaşları arasında başlayan obezite çocukluk çağında başlayan obezite, 16 yaş ve üzeri dönemlerde başlayan obezite ise erişkin dönemde başlayan obezite olarak adlandırılabilir.

### **2.4.4 Etiyolojiye Göre**

- a) Basit Obezite (ekzojen obezite)
- b) Sekonder Obezite (endojen obezite)
- c) Genetik Obezite (53)

Ekzojen Obezite: Primer obezitedir. Vücutta eşlik eden başka bir hastalık yoktur. Alınan ve harcanan enerji arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Çevresel etmenler ön plandadır, diğer aile bireylerinde de obezite sıktır (58).

Endojen Obezite: Endojen obezite ya da sekonder obezite olarak tanımlanan kavram vücutta obeziteye sebep olan hormonal dengesizlik, genetik bir sendrom ya da başka bir hastalığa bağlı olarak obez olma durumudur. Obezite ve komplikasyonları dışında mental ve motor retardasyon, kemik yaşı geriliği, patolojik boy kısalığı gibi başka patolojik durumlar da genellikle mevcuttur (54). Çocuklarda endojen obezite nedenleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3:** Çocuklarda endojen obezite nedenleri (55)

| <b>Genetik Sendromlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Endokrin Nedenler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Cohen sendromu</li> <li>• Carpenter sendromu</li> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Borjeson-Forssmann-Lehmann sendromu</li> <li>• Beckwith Widemann sendromu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Hiperinsülinizm</li> <li>• Büyüme hormonu eksikliği</li> <li>• Hipotiroidi</li> <li>• Psödohipoparatiroidizm</li> <li>• Hipogonadal sendromlar</li> <li>• Turner sendromu, klinefelter sendromu, Kallmann sendromu</li> </ul> |
| <b>Hipotalamik Bozukluklar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>İlaçlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümörler (kraniyofaringioma)</li> <li>• Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)</li> <li>• Travma</li> <li>• İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)</li> </ul>                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikokortikoidler, östrojen, progesteron</li> <li>• Trisiklik antidepressanlar, lityum</li> <li>• Siproheptadin</li> <li>• Antitiroid ilaçlar</li> </ul>                                                                                                  |

Çocukluk yaş grubundaki obezitenin etyolojiye göre ayırıcı tanısında mental geriliğin varlığı önemlidir. Ayırıcı tanı için önemli olan bulgular Tablo 2.4'te verilmiştir.

**Tablo 2.4:** Çocukluk yaş grubunda obezitenin ayırıcı tanısı (56)

|                | <b>Ekzojen</b> | <b>Endojen</b>                            |
|----------------|----------------|-------------------------------------------|
| Aile Öyküsü    | Var            | Yok                                       |
| Boy            | Normal         | Kısa                                      |
| Mental Gerilik | Yok            | Genellikle Var                            |
| Kemik Yaşı     | Normal         | Geri                                      |
| Fizik Muayene  | Normal         | Eşlik eden patolojik bulgu genellikle var |

Genetik Obezite: Obezitenin gelişmesinde çevresel faktörler yanında genetik faktörlerin de önemli olduğu bilinmektedir, evlat edinilen çocukların VKİ'lerinin öz anne-babalarına benzemesi bunun en önemli örneğidir (57). Obezitenin nadir nedenlerinden olan monogenetik obezite tek gen mutasyonları sonucu oluşur. Leptin gen defekti buna bir örnektir. Yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkili bir hormon olan leptinin asıl etkisi hipotalamus üzerinden iştahı baskılamaktır. Leptin yapımında azalma veya reseptör seviyesinde direnç olduğunda leptin bağımlı obeziteden bahsedilir

(58). Konjenital malformasyonlar ve nörolojik hastalıklara eşlik eden birçok sendromik obezite tablosu tanımlanmıştır (59).

Monogenik Obezite: Nadir olmakla birlikte obezitenin tek gen defektiyle açıklanabildiği durumlardır.

## **2.5 OBEZİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

### **a) Yaş**

Yapılan çalışmalarda hayatın bazı dönemlerinde obezite riskinin arttığı kabul edilmektedir. Bu dönemler; hayatın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte dönemidir (60).

Doğumda 5 milyara yakın yağ hücresi olduğu bilinmektedir. Doğumda vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını yağ dokusu oluşturmaktadır. Bu oran 2 aylık bebeklerde %22'ye ulaşır. Yağ dokusu 5 yaşında %12.5-15.3'e düşer. Adolesan dönemde ise erkeklerde %12.3 olan yağ dokusu kızlarda %24.6'dır (61).

### **b) Doğum Ağırlığı**

Doğum ağırlığı ile obezite riski arasında ciddi bir bağ vardır. Doğum ağırlığı fazla olan bireylerin çocuk ve erişkin dönemde diğer bireylere göre daha fazla kilolu olabildiği belirlenmiştir (62).

### **c) İntrauterin Nedenler**

Annesinde gestasyonel diyabet ve artmış yağlanma olan bebeklerin çocukluk çağında ve adolesan dönemde obez olma riski artmaktadır. Gestasyon haftasına göre düşük tartılı doğan ve ilk senelerde hızlı kilo alan bebeklerde çocukluk çağı obezitesi daha fazla görülmektedir (63).

Prenatal dönemden itibaren annenin beslenme şeklinin bebeğin ileri dönem hayat kalitesini etkilediği, prenatal dönemde beslenme yetersizliği ile karşılaşmış olan bebeklerin yaşamlarının ileri dönemlerinde insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı olmanın, gestasyon haftasına göre yüksek doğum ağırlıklı olmanın ve prematüre olmanın ileri dönemde insülin direncine neden olduğu bilinmektedir (64).

#### **d) Cinsiyet**

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın (NHANES) 2009-2010 raporuna göre 2-19 yaş aralığında obezite erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha fazla görülmektedir (65). Avustralya'da yapılan bir çalışmada ilkokul çağındaki erkeklerin %6,4'ü ve kızların %5,6'sı obez iken, lise döneminde de erkeklerin obezite sıklığının devam ettiği saptanmıştır (66). Ülkemizde Konya ve Kastamonu illerinde yapılan çalışmalarda fazla kilo veya obezitenin cinsiyete göre değişmediği görülmüştür (67,68). Buna karşılık Samsun'da yapılan çalışmada erkeklerde, Bursa'da ise kızlarda obezite daha sık saptanmıştır (69,70).

#### **e) Sosyoekonomik Seviye**

Obezite daha önceleri yüksek gelirli toplumların problemi olarak düşünülmekteyken, günümüzde düşük ve orta gelirli ülkelerde ve sıklıkla şehirde yaşayan çocuklarda obezitenin daha sık görüldüğü belirtilmektedir (71).

Bazı etnik kökene mahsup insanların (mesela, Aborijinler, Hispanikler ve Güney Asyalılar), çocukluk çağlarında obeziteye daha meyilli oldukları görülmektedir. Bizim ülkemizde obezitenin prevalansı daha çok yüksek ve orta sınıf sosyoekonomik düzeydeki kişilerde arttığı gözlemlenmektedir (72).

Sosyoekonomik seviyeyi belirleyen en önemli indikatörün ise ebeveynlerin eğitim seviyesi olduğu gösterilmiştir (73).

Gelişmiş ülkelerdeki düşük sosyoekonomik seviyeye sahip bireylerin sağlık güvencelerinin olmaması, sağlıklı besin tüketememeleri, boş zamanlarında daha az fiziksel aktivitede bulunmaları, spor klüplerine gidememeleri obez olmalarına yol açan faktörler olarak gösterilmektedir (74,75). Gelişmekte olan ülkelerde ise yüksek sosyoekonomik seviyeli gruplarda ve şehirde yaşayanlarda obezitenin daha sık görüldüğü belirtilmektedir (76-80). Düşük gelirli ülkelerde genel olarak yağ, şeker ve tuzdan zengin, mikronutrientlerden fakir ve ucuz besinler ile beslenildiği bilinmektedir. Bu beslenme koşullarına ek olarak fiziksel aktivite de azalınca obezite kaçınılmaz duruma gelmektedir. Bu nedenle de düşük gelirli ülkelerde obezite insidansı artmaktadır (81).

#### **f) Genetik Etmenler**

Çocukluk yaş grubundaki obezitede, her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %7 oranında bulunmuştur. İkizlerde yapılan çalışmalar da obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Tek yumurta ikizleri, kilo ve deri altı yağ kalınlığı yönünden değerlendirmeye tutulduklarında birbirine çift yumurta ikizlerinden daha çok benzerlik gösterirler ki bu da genetik etki ile uyum gösterir (82).

#### **g) Beslenme Faktörü**

Çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığı bebeklik dönemindeki beslenme şekli ile başlar. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir (83).

Tamamlayıcı gıdalara başlama zamanı ile çocukluk obezitesi arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Tamamlayıcı gıdalara erken başlama yanında verilen gıdaların enerji içeriğinin yüksek olmasının da sonraki yıllarda çocukluk çağı obezitesi risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (85).

Yapılan araştırmalar, şekerle tatlandırılmış içeceklerin (meyve suyu dahil) tüketiminin bazı kişilerde obezitenin gelişmesinde önemli bir neden olduğunu göstermektedir (86,87).

Beslenme alışkanlıkları obezitenin oluşumundaki en önemli etkenlerden birisidir. Kompleks karbonhidrat ve lifli yiyecek tüketiminin azalması, yağ oranı yüksek gıdalar, şekerli yiyecek-içeceklerin tüketiminin artması ve hazır yiyeceklere ulaşılabilirliğin artması gibi nedenler obeziteyi artırmaktadır (88). Beslenme düzeni ve öğünlerin sıklığı da obeziteye etki eden önemli bir etkendir. Bir günde üç defa ya da daha fazla öğünde beslenen ve öğünlerinde düzenli beslenen şahıslarda günde bir defa ya da iki defa düzensiz beslenen kişilere göre daha az sıklıkta obeziteye rastlandığı görülmektedir. Ayrıca beslenmedeki yağ oranı ile vücudun yağ oranı arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir, bu durum da yağların termogenetik etkilerinin düşük olmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte alınan proteinlerin İnsulin Like Growth Faktör-1'i (IGF-1) ve insülini arttırarak yağ depolanmasında artış ve matür adipositlerin proliferasyonuna neden oldukları saptanmıştır (89).

Genelde dışarıdan kantin yiyecekleri ile beslenen evde kahvaltı yapmayan çocuklarda obezite oranı oldukça yüksektir. Tüketilen besinlerdeki yüksek kalori bulunması, yüksek şeker ve yağ oranının yanı sıra, düşük posa içermesi ve lifsiz olmaları ile obezite gelişmesine katkıda bulunur. Yüksek şeker ihtiva eden besinler plazma insulini arttırmak suretiyle, insuline bağlı lipogenez ve buna bağlı olarak vücut yağ miktarında artmaya neden olmaktadır (89). Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlerdendir (28).

#### **h) Fiziksel Aktivite**

Çağımızın sorunlarından biri olan düzensiz fiziksel aktivite veya fiziksel aktivitenin olmadığı yaşam tarzı çocuk ve erişkinlerde gittikçe artan bir durum olup, obezitenin etiyolojisinde beslenmeyle birlikte en önemli rolü oynar (90). Büyük şehirlerde yüksek apartman evlerde yaşıyor olma, oyun alanlarının yetersiz olması, okullarda verilen ağır ödevler, sınavlara hazırlanma, uzun süre televizyon seyretmek ve bilgisayar kullanmanın da çocukların fiziksel aktivitelerini kısıtladığı gösterilmektedir (91).

#### **1) Sanal Medya Kullanımı**

Televizyon izleme, çocukluk döneminde obezitenin gelişimi üzerinde belki de en iyi bilinen çevresel etkidir. Televizyon izlerken geçirilen zaman veya bir çocuğun yatak odasında bir televizyonun varlığı doğrudan çocuklarda ve ergenlerde obezite prevalansı ile ilişkilidir (92,93). Bu ilişkiyi açıklayabilecek hipotezler vardır (94,95):

- Beslenme kalitesinin düşmesi (Televizyondaki zararlı yiyecek reklamlarının etkisi)
- Televizyonun uyku düzenini bozması
- Televizyonun fiziksel aktivitenin yerini alması
- Metabolizmanın yavaşlaması

Ekran karşısında geçirilen her 1 saatlik sürenin erişkinlikte obez olma riskini %7 oranında arttırdığı gösterilmiştir (96). Fiziksel aktivitenin azalması kilo artışına neden olmakla birlikte diğer açıdan obeziteye bağlı da fiziksel aktivite kısıtlanmakta ve çözümsüz kısır döngü oluşmaktadır (97).

### **i) Uyku Düzeni**

Kısaltılmış uyku süresi veya düzensiz uyku programları ile obezite arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu ilişki, bir dizi potansiyel çevresel karışıklığın düzeltilmesinden sonra çoklu kesitsel çalışmalarda gösterilmiştir (98). Okul öncesi yaştaki çocuklar arasında yapılan büyük boylamsal bir çalışmada, erken uyku zamanı (20:00 veya daha erken) olan çocuklarda %10 oranında ergenlik döneminde obezite gelişirken, geç yatma süresi (21:00 veya daha ileri) olanların %23'ünde obezite gelişmiştir (99). Uykusuzluğun ghrelin düzeyini arttırdığı ve leptin düzeyini düşürdüğü ve her iki durumun da obezite nedeni olduğu bilinmektedir (100).

### **j) Psikojenik Faktörler**

Obezite, psikolojik sorunların sonucu olabildiği gibi sebebi de olabilmektedir. Obezite ile birlikte anksiyete, majör depresyon, bipolar bozukluk, panik atak sıklığı artmıştır (101). Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılamama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır. Nadir olarak da obezite, psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Mental retarde çocuklarda da obezite sıklığı daha yüksektir (102).

### **k) Barsak Mikrobiyotası**

Barsak mikrobiyotasının sindirilemeyen ürünlerin parçalanmasında, konağa yardımcı olduğu bilinmektedir. Ayrıca barsak mikrobiyotası enerji dengesi ve yağ depolarının düzenlenmesinde barsak epiteli ile etkileşmektedir. Obezite ve metabolik sendrom barsak mikrobiyomunda değişiklikler ile birlikte görülmektedir (103).

Hayvan deneylerinde hayatın erken döneminde antibiyotik kullanılmasının barsak mikrobiyotasını etkileyerek hayatın ileri dönemlerinde obeziteye neden olabileceği belirtilmektedir (104).

### **l) Hormonal Faktörler**

Hipotalamustaki Arkuat çekirdek vücutta besin alımı ve enerji harcanması arasındaki dengenin sağlanmasında ana merkez olarak görev yapmaktadır. Arkuat çekirdekte ters yönde çalışan 2 ayrı nöron sistemi vardır. Peptid nörotransmitter nöropeptid Y (NPY) ve Aguiti related peptid (AgRP)



aktivasyonu iştahı artırır ve metabolizmayı yavaşlatır. Pro-opiomelanokortin (POMC) ve amfetamin ile regüle edilmiş transkript nöronlar melanosit stimüle edici hormon serbestleşmesine neden olarak iştahı azaltmaktadır (105).

Aynı zamanda yağ dokusundan salınan adipokinler de beslenme üzerinde etkilidirler. Son yıllarda en çok üzerinde durulan adipokin olan leptin, ventromedial hipotalamus üzerine etkili periferik bir sinyal molekülüdür (106). Leptin; NPY salgısını baskılamakta ve tokluk hissini sağlamaktadır. Vücut yağının artışı ile leptin düzeyindeki artış arasındaki ilişki zıt yöndedir (105). Leptin sinyal yolağında bozukluk veya leptin geninde mutasyon olduğunda tokluk sinyali oluşmadığından aşırı yemeye bağlı obezite görülür (107). Ghrelin ve peptid YY sindirim sisteminde üretilen, günlük beslenme sıklığını ve miktarını belirleyen, iştah artırıcı peptid hormonlardır (105).

#### **m) Covid-19 Pandemisi**

California'nın büyük bir elektronik kayıt veritabanında pandemi öncesinde ve sırasında VKİ en az bir kez ölçülmüş olan 190.000'den fazla çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, pandeminin ilk yılında obezite oranlarının tüm yaş grupları arasında prepandemik seviyelerden yükseldiği görüldü. Yaş gruplarına göre artış 5 ile 11 yaşındakiler için %19 ile 26, 12 ile 15 yaşındakiler için %19 ile 23 ve 16 ile 17 yaşındakiler için %18 ile 20 idi (108).

## **2.6 OBEZİTENİN PATOGENEZİ**

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanmasında azalmaya bağlı enerji dengesi bozulur. Obezite gelişimine; genetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen zemin hazırlar. Kültürel, davranışsal ve çevresel etmenler (aşırı beslenme, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı) ve buna ek olarak yeme bozuklukları obezite gelişimini hızlandırır. Ayrıca adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar (28). Leptin/melanokortin yolağı yağ dokusundan leptin, pankreastan insülin salgılanması ve bu hormonların arkuat nükleustaki ilgili reseptörlerine bağlanması sonucu aktive olur. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla

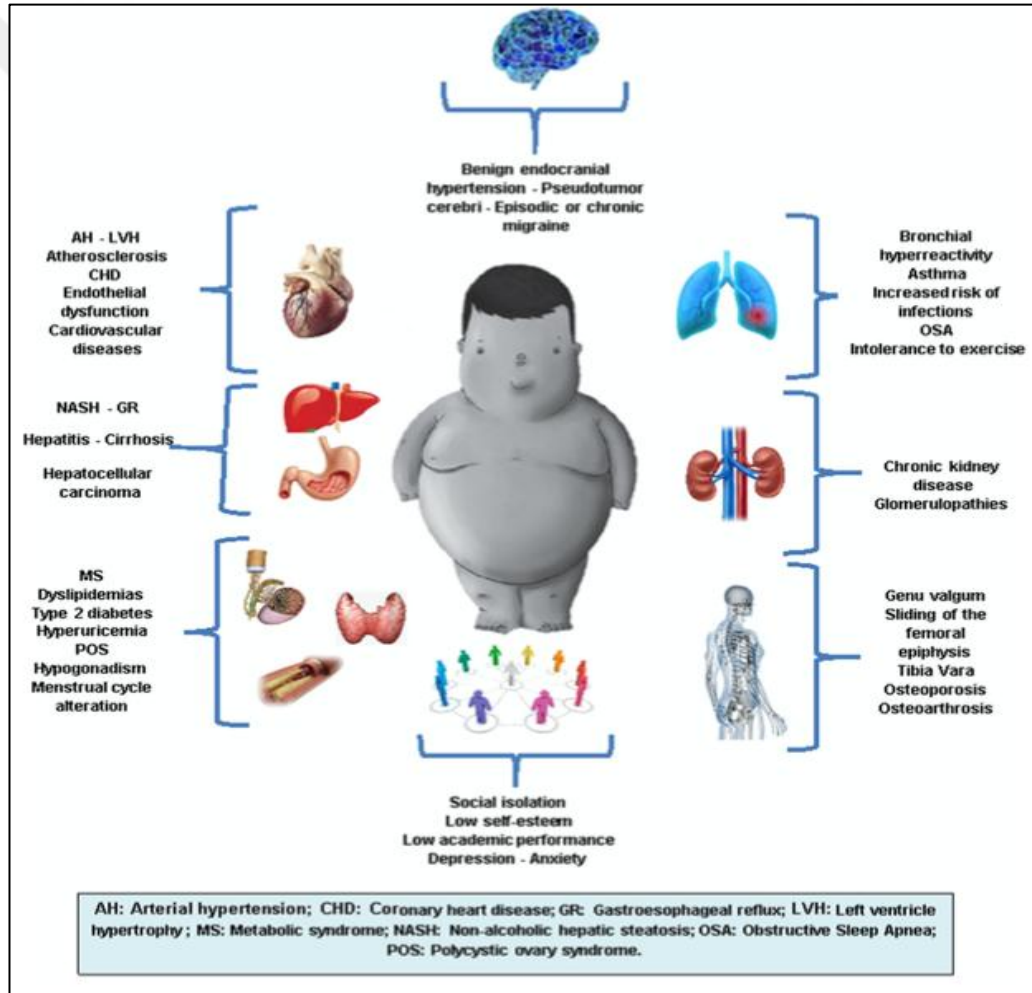
proopiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetamin ile ilişkili transkript faktör (CART) nöronları aktive olur. POMC/CART nöronlarından salgılanan anorektik peptidler alfa- ve beta-melanokortin stimulan hormon (MSH), paraventriküler nükleusta (PVN) bulunan reseptörlerine (melanokortin 3 reseptör (MC3R) ve MC4R) bağlanarak beyinde tokluk hissi yaratır ve gıda alımını baskılar. Bu etkiye **anoreksijenik etki** denir. Arkuat nükleusta bulunan nöropeptide Y (NPY) ve aguti ilişkili protein (AGRP) nöronları leptin ve insülin tarafından inhibe edilirken, mideden salgılanan ghrelin tarafından stimüle edilerek oroksijenik sinyal oluşumu tetiklenir. AGRP, paraventriküler nükleusta bulunan MC4R'ü, NPY ise NPY reseptörünü inhibe ederek beyinde açlık hissi yaratır ve gıda alımını uyarır. Bu etkiye de **oroksijenik etki** denir. NPY/AGRP nöronlarından salgılanan gama-aminobütirik asit (GABA) ise POMC/CART nöronları üzerinde negatif bir etki oluşturarak anoreksijenik etkinin azalmasına katkıda bulunur. MC4R'nün uyarılmasıyla oluşan sinyaller ikincil efektör nöronların yardımıyla daha üst kortikal merkezlere iletilerek iştahın kontrolünü sağlarlar (109). Çevresel toksinler, gıda eksikliği ve yüksek yağlı diyetle maruziyet obezite ile ilişkili genlerde metilasyon /asetilasyon gibi epigenetik değişikliklere neden olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırır (28).

Obezite, intestinal mikrobiyadaki değişikliklerle de ilişkilidir. İnce barsaklardaki mikroorganizmalar gen ekspresyonlarını ve hormon düzenleyici mekanizmaları harekete geçirerek mitokondri aktivitesini güçlendirecek, metabolik endotoksemiye önleyecek ve intestinal glukoneogenezi aktive edecek birtakım yararlı metabolik etkileri başlatabilir (28).

## 2.7 OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Çocukluk çağı obezitesi sadece endokrinolojik, gastroenterolojik, pulmoner, kardiyovasküler sistemi değil, tüm vücut sistemlerini etkileyen hastalıklarla ilişkilidir. Obezite, temelde visceral yağ birikimine neden olarak metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Obezitede yağ dokuda adipositler ve makrofajlar başta olmak üzere immün mekanizmayla ilişkili birçok hücre etkileşime girer. Bu etkileşimlerde yağ dokudan salgılanan ve adipokin olarak

adlandırılan leptin, adiponektin, resistin, yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) gibi birçok biyoaktif hormonal molekülün tetikleyici rolü vardır; tüm bunlar inflamasyonu tetikleyerek komplikasyonların oluşumuna neden olur. Komplikasyonların temelinde vücutta oluşan kronik metabolik inflamasyon, bir diğer deyişle “metaflamasyon” süreçleri sorumlu tutulmaktadır (110-112). Şiddeti tipik olarak obezitenin derecesi ile artan, önceden “erişkin hastalığı” olarak kategorize edilen tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM), dislipidemi, ateroskleroz, steatohepatit, obstrüktif uyku apnesi gibi obezite komplikasyonları, artık çocuklarda primer hastalık olarak da ele alınmaktadır (111) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Çocukluk çağı obezitesinin olası komplikasyonları (113)

Global Burden of Disease (GBD), 1980-2015 tarihleri arasında çocuk ve erişkinlerde obezite prevalansını belirlemek için yaptıkları analizde 2015’de

dünya genelinde fazla kilonun 4 milyon ölüm ve 120 milyon kişide komplikasyondan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Ölümlerin %70'i yüksek VKİ'ne bağlı kardiyovasküler hastalık nedeniyle iken ölenlerin %60'ı obez olarak bulunmuştur (47).

## **2.8 OBEZİTENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ**

Çocukluk dönemi obezitesi giderek artan ve hayatı tehdit eden ciddi bir sağlık sorunudur. Geliştikten sonra hem obezite ve hem de komplikasyonlarının tedavisi için ciddi emek ve masraflar harcanmaktadır. Bu nedenle obeziteyi önleme; obezitenin tedavisinden daha az maliyetli, uygulaması kolay ve daha etkili bir yöntemdir. Obezite tedavisinde kilo vermek önemli bir hedeftir, ancak bunun tek başına bir önemi yoktur, çünkü kilo verdikten sonra bu zayıf hali korumak çok zordur, bu nedenle zayıflatıcı yaklaşımların davranış ve yaşam tarzı değişikliği ile desteklenmesi gerekir. Beraberce uygulanacak bu yaklaşım modeli ile birlikte vücut ağırlığındaki %10'luk azalma ile obezitenin sebep olduğu hipertansiyon, diyabet, kolesterol yüksekliği ve eklem ağrıları gibi sorunların düzelmesinde bile faydalı olduğu gösterilmiştir (114).

Obezitenin gelişmesini önleyici yöntemler hayatın erken dönemleri itibariyle aileler tarafından uygulamaya başlamalıdır ve anneler bebekleri en az 6 ay süreyle emzirmeleri açısından teşvik edilmelidirler. Çünkü anne sütüyle beslenen bebeklerin çocukluk çağında obez olma insidansı düşüktür (115).

Bazı araştırmalar, anne sütü alan çocuklarda bebek maması ile beslenen çocuklara kıyasla yaşamın sonraki aşamalarında aşırı kilo veya obezite gelişme riskinde %26 azalma olduğunu bildirmektedir (116,117).

Biberon aracılığıyla beslenen bebeklerde ve ek gıdaların başlamasından sonra meyve suları, tatlı içecekler ve fazlaca şeker içeren mamalara mesafeli durmak gerekmektedir. Biberonlar bebeği susturucu bir araç olarak kullanılmamalıdır (115).

Obeziteden korunmada ilk basamak sağlıklı beslenmedir. Beslenme öğünlerinin enerjileri iyi dengelenmiş, hesaplanmış ve miktarları normal olmalıdır. Meyve, sebze, sağlıklı et ve sağlıklı yağlara ağırlık verilmelidir.

Fiziksel aktivite arttırılmalıdır ve kişilerin sedanter hayat biçiminden uzak durmaları sağlanmalıdır. Fiziksel aktivitenin şiddetinden çok ne kadar zamanda yapıldığı önemlidir (118).

Çok küçük yaşlardan itibaren yiyeceklerin sıkıntısı ve endişeyi yatıştırmak amacıyla kullanılması doğru değildir. Yeterlilik hissiyatları desteklemek gerekmekte, psikolojik olarak doyma tatmini sağlanmalı, arkadaşlık ilişkisi ve yakın aile ilişkileri geliştirilmelidir (119).

Çocuklar okullarda sağlıklı yiyeceklere ulaşabilmeli ve günlük fizik faaliyetlerini yerine getirebilmelidirler (120).

Çocuk ve ergenlerde obezite tedavisinde; diyet tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, fiziksel aktivite tedavisi, ilaç tedavisi ve son olarak cerrahi tedavi uygulanabilir (121).

Hastanın veya aile ortamının eğitimi, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite, nonfarmakolojik tedavinin temel direkleridir (116,122).

Bu metodlardan beslenme tedavisinin, egzersiz tedavisinin ve davranış değişikliği tedavilerinin eş zamanda başlatılması ve beraber yürütülmesi, başarı yüzdesini arttıracaktır. Bütün tedavilerin hedefi; hastayı ideal bulunan ağırlığa ulaştıktan sonra yakalanan kilonun uzun zaman korunabilmesi ve yeni kilo alımının engellenmesidir (123,124).

### **2.8.1 Non-Farmakolojik Yaklaşım**

#### **a) Beslenmenin Düzenlenmesi**

Obezite de diyet tedavisinin amacı; hastanın ideal vücut ağırlığına ulaşmasını sağlamak ve hayat boyu ideal ve ideale yakın vücut ağırlığını koruyacak beslenme alışkanlığı kazandırmaktır. Çocuklarda obezite tedavisi obezitenin derecesine göre değişiklik gösterir. Çocuklarda büyüme ve gelişmenin devam ediyor olması nedeniyle morbid obezite dışında boy uzamasını engellemek için kilo kaybından ziyade kilo alımını durdurarak sağlıklı boy uzamasını sağlamak amaçlanmaktadır (125).

Beslenme alışkanlığı çocukluk döneminde kazanılır ve adölesan dönemde kalıplaşır, adölesan dönemdeki sağlıklı beslenme alışkanlığı bir çok sağlık probleminde zemin hazırlar. Sağlıklı bir beslenme için düzenli kahvaltı

mutlaka gereklidir. Kahvaltı yapma alışkanlığı birçok ülkede farklılık göstermekle birlikte ülkemizde %66 civarındadır (126). Kahvaltının atlanması özellikle erkeklerde VKİ'nin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (127).

Şekerli içeceklerin ve sanayileşmiş gıdaların tüketiminin azaltılması, hayvansal kaynaklı yağların tüketiminin azaltılması, meyve ve sebze tüketiminin artırılması gibi yaşam tarzındaki değişikliklerle ilgili müdahaleler kilo kaybında etki göstermiştir. Bu beslenme alışkanlıkları, hastanın yaşına, kişisel tercihlerine ve toleransına göre belirlenecek olan fiziksel aktivite ile rutin olarak bağlantılı olmalıdır (110,128).

#### **b) Fiziksel Aktivite**

Fiziksel etkinliklerin düzenli yapılması, çocuklarda yağ birikimini önlediği gibi fiziksel açıdan da sürekli zinde kalmalarını sağlar (129).

Fiziksel aktivite süresiyle ilgili olarak, mevcut öneriler, çocukların ve ergenlerin her gün 30 ila 60 dakika arasında orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaları gerektiğini ortaya koymaktadır (110,122).

Bazı hastalarda vücut ağırlığının korunması yeterli olacaktır, çünkü hasta büyüdükçe VKİ azalacaktır. Şiddetli obezitesi olan hastalarda veya eşlik eden komorbiditelerin varlığında okul öncesi çocuklarda veya okul çocuklarında ve ergenlerde sırasıyla 0,5 ila 1 kg/ay ila 1 kg/hafta arasında kilo kaybı önerilir.

Amerikan Pediatri Derneği, 2 yaşından küçük çocuklarda ekran maruziyetine izin verilmemesini ve 2 yaşından büyük çocuklarda günlük toplam ekrana maruz kalma süresinin 2 saati geçmemesini önermektedir (110,122).

#### **2.8.2 Farmakolojik Tedavi**

Obezitenin farmakolojik yönetimiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. Metformin, prediyabetik çocuklarda ve obez ergenlerde ilk seçenek ilaç olarak kabul edilir, çünkü etkisi sayesinde mekanizmalar hepatik glukoz üretimindeki azalmayı ve insülinin etkisine karşı periferik duyarlılığın artmasını destekler (110,122,130).

Meta-analiz çalışmalarında metformin ile 0-4 kg arasında kilo kaybı gözlemlenmiştir. Bu nedenle kilo verme tedavisinde kullanılması tartışmalıdır (131).

Orlistat, diyetteki yağların emilimini %30'a kadar önleyen güçlü bir gastrointestinal lipaz inhibitörüdür. Bu ilacın etkinliği ılımlıdır, yan etkilerin çoğu kullanımını sınırlar. Ayrıca yağda çözünen vitaminlerin emilimini engellediği için multivitaminlerle birlikte uygulanmalıdır.

Nonspesifik olarak kullanılan diğer ilaçlar topiramate ve glukagon like peptid-1 reseptör analoglarıdır (eksenatid ve liraglutid). Liraglutid, obezitesi olan 12 ila 17 yaş arasındaki ergenlerde 3 mg/gün dozlarında kullanılmış ve yetişkin popülasyonlarında elde edilenlere benzer yeterli etkin, güvenilir ve tolere edilebilir sonuçlar elde edilmiştir (132).

Çocuklarda veya ergenlerde farmakolojik yönetimin, ancak terapötik hedeflere ulaşılmamış olan yaşam tarzlarında ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarında resmi bir değişiklik programının uygulanmasından sonra başlanması gerektiğini vurgulamalıyız (110,116).

### **2.8.3 Cerrahi Tedavi**

Bariatrik cerrahi, obezitesi olan çocuk hastalarda üzerinde çalışılan bir tedavi yöntemidir. Ancak, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya farmakolojik tedavi uygulandıktan sonra kilo kaybı ve komorbiditelerin kontrolünde direnç görülen vakalar için önerilebilir.

Bu müdahalenin yetişkinlerde kilo verme ve komorbiditelerin kontrolü düzeyinde önemli faydalar sağladığı ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir etkisi olduğu akılda tutularak, son 20 yılda adolesan popülasyonda uygulama sayısında artış olmuştur. Bu popülasyon grubundaki kanıtlar sınırlıdır ve kısa ve uzun vadede ana faydaları ve etkilerini vurgulamak için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır (110,116).

Adolesanlarda bariatrik cerrahinin rolüne ilişkin 2015 tarihli bir Cochrane sistematik incelemesi, bu müdahalenin cerrahi tekniklerden bağımsız olarak, obezitenin dislipidemi ve tip 2 DM gibi bazı komorbiditelerinde çocuk hastalarda yararlı sonuçları olduğunu ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir.

Bariatrik cerrahi uygulanan hastaların vitamin takviyelerini kullanması önerilir. Çünkü bunların yokluğunda kalsiyum, A, C ve D vitaminleri, demir ve B1, B6, B9 ve B12 vitaminlerinin yetersiz Emilimi meydana gelebilir. Bu durum beslenme yetersizliklerine ve periferik nöropati (B12 eksikliği), beriberi sendromu (B1 eksikliği), demir eksikliği anemisi, osteopeni veya osteoporoz gibi klinik semptomlara yol açabilir.

Pediatric hastalarının ameliyattan sonra metabolik ve psikososyal düzeyde en az 2 yıl izlenmesi gerekir (116).

## 2.9 OBEZİTENİN NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH) İLE İLİŞKİSİ

NAYKH, alkol tüketimi, hepatit C, parenteral beslenme, steatojenik ilaçlar (örneğin, valproat), lipodistrofi veya doğuştan gelen metabolizma hastalıkları gibi hepatik steatozun ikincil nedenlerinin yokluğunda ortaya çıkan yağlı karaciğer hastalığının bir spektrumunu temsil eder (133).

NAFLD, histolojik bulgularla tanımlanan üç kategoriye ayrılır:

- **Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYKH):** > %5 hepatik steatoz, hepatoselüler hasar yok
- **Non-alkolik steatohepatit (NASH):** Hepatoselüler hasarla birlikte hepatik steatoz
- **NASH sirozu:** NAYKH ve NASH bulguları ile birlikte siroz

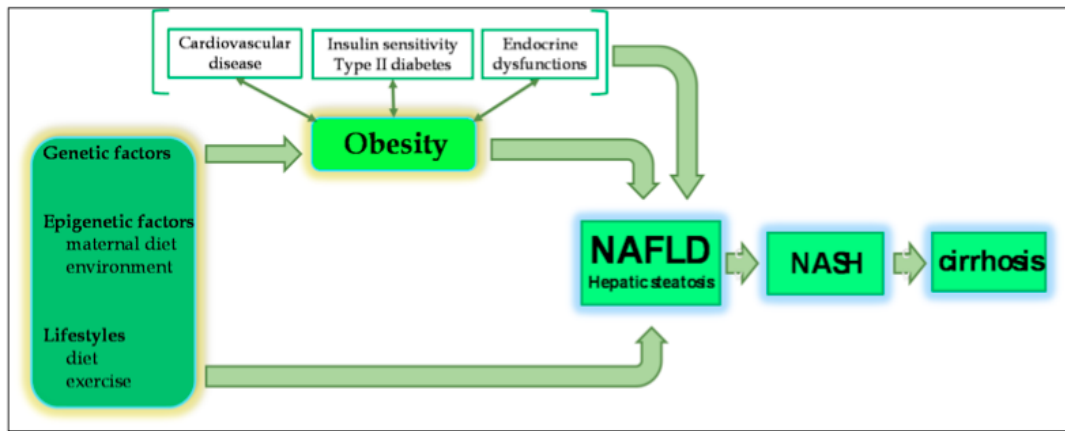
NAYKH, hepatositlerde aşırı yağ birikiminden kaynaklanan karaciğer anormalliklerinin klinik bir spektrumunu temsil eder. Bu anormallikler, basit steatozdan belirgin inflamasyon ve hücre hasarı ile non-alkolik steatohepatite (NASH) kadar değişebilir. Bazılarında NASH, ilerlemiş fibrozis, siroz veya hepatoselüler karsinoma ilerler (Şekil 2.6). NAYKH prevalansı, küresel olarak obezitedeki artışla birlikte son birkaç on yılda artmıştır. Halen NAYKH, dünyanın gelişmiş bazı bölgelerindeki pediatrik popülasyonun yaklaşık %10'unu etkileyen, çocuklarda ve ergenlerde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir (134,135). NAYKH'nın son on yılda, yetişkinlerde karaciğer nakli için önde gelen bir endikasyon haline gelmesi erken tanı ve tedavi ihtiyacını zorunlu kılmıştır (136).



Ortaya çıkan veriler, çocuklukta NAYKH tanısı konan bireylerin yetişkinlikte artan morbidite ve mortalite riskine sahip olduğu fikrini desteklemektedir (137). NAYKH daha erken ortaya çıktığında, bu çocukların yetişkinliğe girerken daha ileri bir karaciğer hastalığı riski altında olduğu sonucu çıkar. Ayrıca, kardiyovasküler hastalık da dahil olmak üzere metabolik sendromla ilgili diğer komorbiditeler için yüksek risk altında olabilirler (138).

NAYKH, obezite derecesinden bağımsız olarak abdominal obezite, insülin direnci, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyonun yanı sıra polikistik over sendromu ve obstrüktif uyku apnesi gibi metabolik sendrom unsurlarıyla yakından ilişkilidir (133).

Bu nedenle, NAYKH olan çocuklar bu komorbiditeler açısından dikkatle değerlendirilmeli ve kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes mellitus riskini azaltmaya yardımcı olmak için sağlıklı yaşam tarzı konusunda danışmanlık almalıdır. Bu çok önemlidir, çünkü kardiyovasküler hastalıklar NAYKH olan erişkinlerde en yaygın ölüm nedenidir (139).



Şekil 2.6: Obezite ve NAYKH (140)

NAYKH fazla kilo ve obezitesi olanlarda daha sık bulunsa da, genellikle insülin direnci ve dislipidemi ile birlikte obez olmayan bireylerde veya lipodistrofi sendromlarında da ortaya çıkabilir (140).

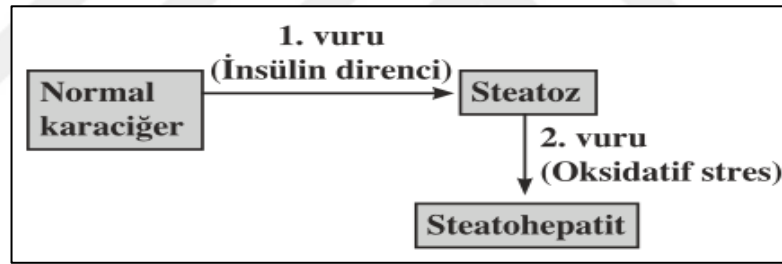
### 2.9.1 NAYKH Epidemiyolojisi

Pediyatrik NAYKH prevalansını saptamak zordur çünkü çoğu çalışma hepatik steatozun dolaylı göstergelerini kullanır. Ayrıca, NASH'ın kesin tanısı,

popülasyona dayalı çalışmalarda mümkün olmayan karaciğer biyopsisi yoluyla histolojik bir tanı gerektirir. Ultrason veya yüksek serum aminotransaminaz değerleri dahil olmak üzere dolaylı ölçümlerle, NAYKH prevalansı genel popülasyonda çocuklar ve ergenler arasında %7 ve obez çocuklarda %34'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir (134). Pediatrik çalışmalarda NAYKH erkeklerde sık görülür ve en sık erken ergenlik döneminde tespit edilir. Çoğu hasta 9 yaşından sonra teşhis edilir, ancak vaka raporları NAYKH olan çocukları 2 yaşında ve sirozun 8 yaşında geliştiğini göstermektedir (141).

### 2.9.2 NAYKH Patogenezi

NAYKH ile ilişkili çeşitli durumların varlığı düşünüldüğünde tespit edilmiş tek bir mekanizmanın olmaması sürpriz değildir. İlk olarak 1998'de Day ve James tarafından öne sürülen iki aşamalı hasar (two- hit) hipotezi hakim olan teoridir (142) (Şekil 2.7).



**Şekil 2.7:** Non-alkolik steatohepatit patogenezinde çift vuru teorisi

Bu hipotezde NAYKH'da ilk hepatik hasara neden olan, steatoza yol açan yağ asidi metabolizmasındaki bozukluktur. Steatoz ikinci hasara hepatositleri savunmasız bırakan birkaç hücresel adaptasyon ve değişik sinyal yolları ile ilişkilidir. İkinci hasar hepatik nekroz ve inflamasyona, fibrojenik kaskatı aktive ederek fibrozise ve NAYKH hastaların bir kısmında siroza neden olan çevresel ve genetik etkenlerin sonucu olabilir. Hepatik steatoz NAYKH'nın histolojik tablosunun iyi bir belirtecidir. Normal olarak serbest yağ asitleri (FFA) intestinal emilim yoluyla veya trigliserid olarak depolandığı adipoz dokudan lipoliz ile karaciğere gelir. Karaciğerde FFA'lar mitokondride okside edilir, trigliserid halinde esterlenir, fosfolipid sentezlenir ve VLDL olarak karaciğerden sekrete edilir. Normal şartlarda yağ asidi metabolizması katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir

şekilde kontrol edilir. Hepatik trigliserid birikimiyle serbest yağ asidi metabolizmasında lipolizden ziyade lipogenez baskın hale gelir. Bu değişim adipoz doku ve bağırsaktan karaciğere verilen serbest yağ asidi miktarında artışa neden olur. Lipoprotein sentezinde azalma veya karaciğerden lipid transportundaki azalmalar trigliseritlerin karaciğerde birikimine yol açar.

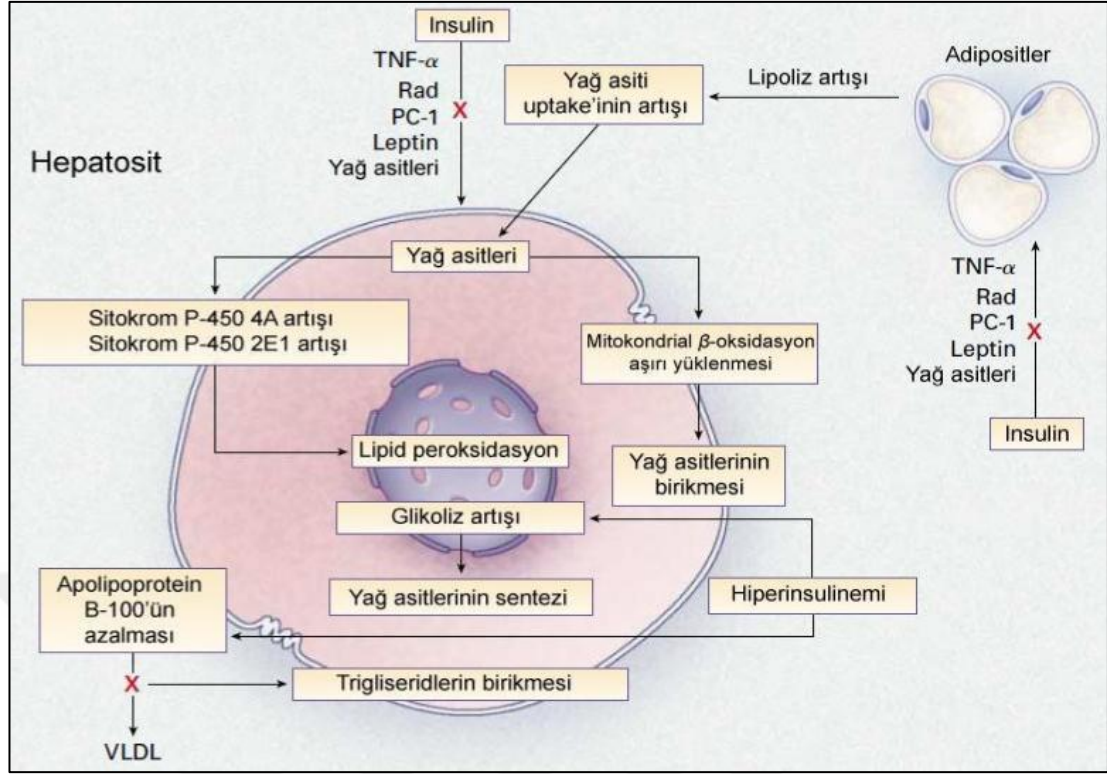
NAYKH patogenezinde birden farklı mekanizmayla TNF-a, adiponektin, leptin, endotoksin, TGF- $\beta$ , demir gibi birçok biyoaktif molekül rol oynar (Şekil 2.8).

### **2.9.2.1 İnsülin Direnci**

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi steatoz gelişimi için önemli olmasına rağmen steatohepatit ve fibrozise ilerlemede yeterli değildir. Alkolik karaciğer hastalığı ve NAYKH arasındaki histolojik özellikleri ve doğal seyrindeki benzerlikler ortak mekanizmaların bu hastalıkların patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kronik oksidatif stresin alkole bağlı karaciğer hasarının patogenezinde merkezi rolü olduğuna inanılmaktadır. NAYKH'lı hastalarda stokrom P450 2E1 (CYP2E1)'in içinde olduğu mikrozomal enzimlerin aktivasyonu ve NAYKH'nın murin modellerinde reaktif oksijen radikallerinin (ROS) mitokondriyal üretiminin patogeneзде kronik oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun santral rol oynayabileceğini düşündürmektedir (143).

### **2.9.2.2 Artmış Serbest Yağ Asitleri**

Artmış FFA seviyeleri birkaç mekanizma yoluyla hepatositlere direk olarak toksik etki edebilir. FFA konsantrasyonundaki bir artış lizozomal destabilizasyon ve TNF-a'nın uyarılmasına yol açar (144). FFA ayrıca ROS üretimi ve lipid peroksidasyonuna yol açan sitokrom P450 izoenzimini aktive eder (145). Artmış intraselüler FFA konsantrasyonu peroksizomal proliferatör aktive reseptör-a (PPAR- $\alpha$ )'nın sürekli uyarılmasına yol açar. PPAR- $\alpha$ , yağ asidi oksidasyonunu düzenler fakat dikarboksilik asit derivelerinin üretimini artırarak oksidatif stresi arttırabilir. PPAR-a etkilenmiş kişilerde karsinogeneze yatkınlık oluşturabilir (146). FFA direkt olarak hücre membranına toksik olabilir.



Şekil 2.8: NAYKH patogenezi (147)

### 2.9.2.3 Genetik Faktörler

Ailesel ve etnik çalışmalar NAYKH patogenezinde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Schwimmer ve ark. NAYKH olan çocukların kardeşlerine (%59) ve ebeveynlerinde (%78) NAYKH olmayan çocukların kardeşlerine (%17) ve ebeveynlerine (%37) kıyasla NAYKH'nın anlamlı derecede daha yaygın olduğunu göstermiştir (148).

### 2.9.2.4 Mikrobiyom

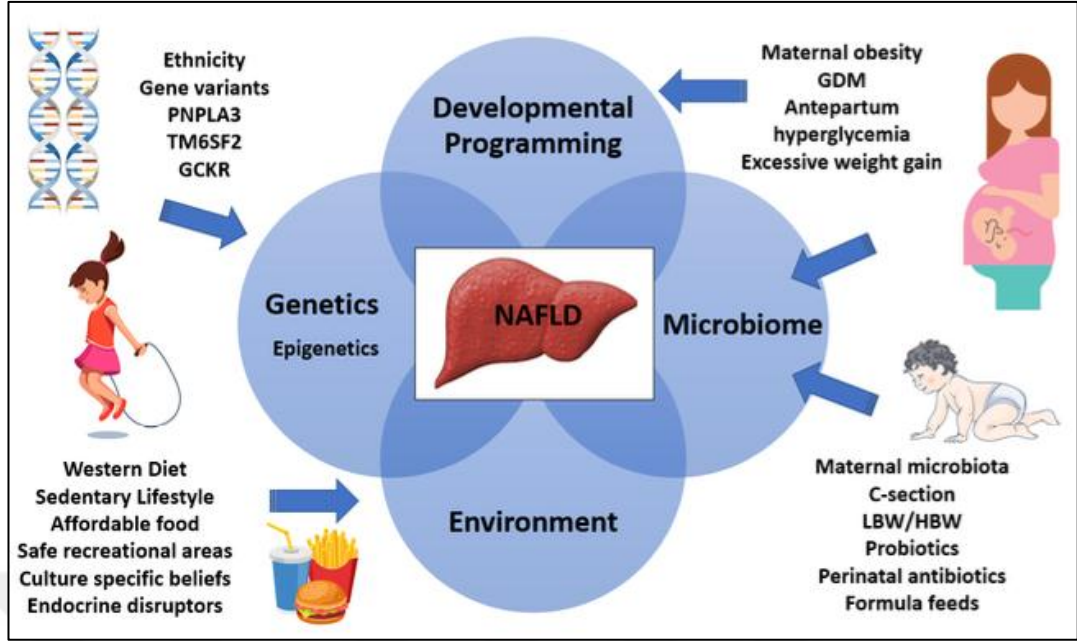
Bağırsak mikrobiyotasının NAYKH'nin gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili ilişkisi ve rolü konusunda artan bir tanımlama olmuştur. NASH hastalarının, *Escherichia coli* gibi alkol üreten bakterilerce zenginleştirilmiş bağırsak mikrobiyotasına sahip oldukları görülmektedir ve yüksek kan etanol seviyeleri gösterilmiştir. NASH mikrobiyomlarında endojen alkol üreten bakterilerin çokluğu muhtemelen hastalık patogenezinde katkıda bulunur, çünkü bu bakteriler, intestinal venöz kanın portal ven yoluyla hepatosit Toll like reseptörlere (TLR'ler) doğrudan verilmesi yoluyla bağırsak geçirgenliğinde ve hepatik inflamasyonda bir artışa eşlik eden reaktif oksijen türü kaynağı

sağlar (149). Obezite veya NAYKH olan çocuklarla ilgili yakın tarihli bir çalışmada, NAYKH'si olmayan obez çocuklarla karşılaştırıldığında, NAYKH olan çocukların bağırsak mikrobiyomlarının  $\alpha$ -çeşitliliğinin azaldığı ve  $\beta$ -çeşitliliğinde, disbiyozis olarak bilinen artmış varyasyonun olduğu bulundu. NAYKH ve artan hastalık şiddeti, proinflamatuvar bakteriyel ürünleri kodlayan genler ile de ilişkilendirildi (150). Barsak mikrobiyomundaki değişiklikler NAYKH patogeneze katkıda bulunabilir.

#### **2.9.2.5 Gelişmeye Yönelik Programlama: Perinatal Etki**

NAYKH'da bebek ve anne için potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemek için anne-çocuk ikilisinin birçok yönü incelenmiştir. Maternal obezite, antepartum hiperglisemi, gestasyonel diyabet, gebelik sırasında aşırı kilo alımı, sezaryen, erken yaşamda antibiyotiklere maruz kalma ve emzirmenin olmaması, bebeklerde obezite riskinin artması ve NAYKH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (151).

Obez annelerin bebeklerinde değişen bağırsak mikrobiyomları, değişmiş safra asidi metabolizması, artan kısa zincirli yağ asitleri ve bakteri translokasyonu ile artan barsak geçirgenliği ile sonuçlanır. Disbiyozun ayrıca, zayıf fonksiyonlu makrofajlarla kemik iliği üzerinde etkileri vardır. Yer değiştirmiş bakterilere veya bunların hepatosit TLR'lerini uyaran endotoksinlerine sekonder karaciğer iltihabı, pro-inflamatuvar bir kaskadı tetikleyen düşük yanıt veren makrofajlar nedeniyle yetersiz şekilde kontrol edilir. Bu durum obezite ve hepatik steatoz ile sonuçlanır (152). NAYKH'na neden olan faktörler Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



GCKR, glukokinaz düzenleyici protein; GDM, gestasyonel diyabetes mellitus; HBW, yüksek doğum ağırlığı; LBW, düşük doğum ağırlığı; PNPLA3, patatin like fosfolipaz domain-containing protein 3; TM6SF2, transmembran 6 superfamily member 2 (153)

**Şekil 2.9:** NAYKH'na neden olan genetik, epigenetik, mikrobiyom ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim.

#### 2.9.2.6 Mitokondri Fonksiyon Bozukluğu

Mitokondriyal disfonksiyon NASH'de anahtar rol oynamaktadır (154). Aşırı miktardaki intrasellüler yağ asitleri, oksidatif stres, adenosin trifosfat azalması ve mitokondriyal disfonksiyon yağlanmış karaciğerde hepatosellüler hasarın önemli sebepleridir. Mitokondriyal disfonksiyon yalnızca yağ birikime katkıda bulunmaz ayrıca reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmasına sebep olur. Sonuçta çeşitli kısır döngüler; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, ROT oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin salınımının neden olduğu oksidatif stres genetik olarak yatkın bireylerde nekroinflamasyon ve fibrojenize neden olmaktadır (155).

#### 2.9.2.7 Oksidatif Stres

Lipit peroksidasyonu ve serbest ROT glutatyon, vitamin E, beta-karoten ve vitamin C gibi antioksidan enzimlerin azalmasına ve böylece karaciğerin oksidatif hasara duyarlı hale gelmesine neden olur. Bir ROT oluşumunu katalize eden enzim olan ksantin oksidazın serum düzeyleri NAYKH olanlarda

kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek, buna karşın pek çok antioksidan enzim düzeyleri ise düşük bulunmuştur (156).

Weltman ve ark. metionin-kolinden fakir diyetle oluşturdıkları deneysel NASH modelinde steatohepatit ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (157). İnsanlardaki oksidatif stres ile NAYKH arasındaki ilişki, NAYKH olanların plazma ve karaciğer biyopsilerindeki lipid peroksidasyon ürünlerinin immunohistokimyasal olarak tespit edilmesi ile desteklenmiştir (158).

Antioksidanların faydalı etkilerinin gösterilmesi karaciğer hasarında oksidatif stresin rolüne dolaylı bir kanıt olabilir. Karaciğer yağlanması olan çocuklarda vitamin E verilmesinin serum transaminaz düzeylerini normalleştirdiği gözlenmiştir (159). Altı ay süre ile vitamin E ve vitamin C'nin kombine verildiği bir başka çalışmada histolojik olarak belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (160).

### **2.9.3 NAYKH Klinik**

Klinik olarak NAYKH veya NASH'li çocukların çoğunda halsizlik, yorgunluk veya özellikle sağ hipokondrial alanda hafif ağrı gibi özgün olmayan semptomlar bulunmaktadır. Hiperinsülineminin bir bulgusu olarak görülebilen akantozis nigrikans; biyopsi ile ispatlanmış NAYKH olan çocukların 1/3'ünde gözlenmiştir. Yaklaşık olarak hastaların yarısında fizik muayene ile hepatomegali tespit edilebilmektedir (161).

### **2.9.4 NAYKH Tanı**

Öncelikle viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı, metabolik hastalıklar, Wilson hastalığı ve hepatotoksik ilaçlar gibi yüksek transaminaz ve karaciğer yağlanması ile sonuçlanan diğer nedenler dışlanmalıdır (133).

#### **2.9.4.1 Karaciğer Biyopsisi**

NAYKH, NASH ve fibrozis varlığı dahil olmak üzere hastalığın kesin tanısının konulmasında, hastalık şiddetinin belirlenmesinde altın standart olmaya devam etmektedir. Ancak değerlendiren kişiler arasındaki yorum farklılıkları, örnekleme hatası ve yaşamı tehdit edici komplikasyonlarının olabilmesi karaciğer biyopsisinin kısıtlayıcı yönleridir. Karaciğer biyopsisi ile ilişkili

komplikasyonların bazıları; kanama, ağrı, safra sızıntısı, arteriyovenöz fistül oluşumu, pnömotoraks ve ölümdür (162). Ayrıca hastalığın seyri boyunca birden çok biyopsi ihtiyacı doğan (tedavi kararı, tedaviye cevap, izlem, vb.) kronik karaciğer hastalıklarında biyopsinin tekrarı çoğu kez tolere edilebilir bir yaklaşım değildir. Bundan dolayı karaciğer yağlanması ve fibrozisinin değerlendirilmesinde güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur.

#### **2.9.4.2 Laboratuvar**

NASPGHAN'a göre 10 yaş üstü obez çocuklarda cinsiyete özgü ALT düzeylerinin (erkeklerde  $\geq 50$  U/L, kızlarda  $\geq 44$  U/L) normalin 2 katından fazla artışı NAFLD tanısı için %88 sensitif ve %26 spesifiktir. Çocuklarda NASH varlığında çoğunlukla AST  $> 80$  U/L olarak saptanmakla beraber AST düzeyleri NAFLD'nin ağırlığını göstermekte sensitif değildir (133).

NAYKH ile çok sayıda biyomarkırın bağlantılı olduğu bilinmektedir. Noninvazif belirteç olarak yeni tanımlanan biyomarkırlara ilgi artmaktadır. Sitokeratin 18 (CK-18), soluble Fas ve Fas ligand gibi hepatik apoptoz belirteçleri ile NAYKH arasında önemli bir ilişki gösterilmiştir (163).

Pediyatrik veriler hem serum fetuin A hem de fibroblast büyüme faktörü (FGF-21) düzeylerinin NAYKH ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (164). Steatozun derecesi ile plazma katepsin D (CatD) düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. NAYKH'nin ilerlemesinin değerlendirilmesinde, azalmış CatD düzeylerinin, ALT ve CK-18'den daha iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (165). Bir diğer biyobelirteç olarak Tümör Nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ile ilgili NAYKH progresyonunun tahmin edilmesi konusunda çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır (166). Ayrıca yakın zamanda yapılan bir çalışma ile serum IL-18 seviyesi ile hepatik steatoz derecesi arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (167).

#### **2.9.4.3 Görüntüleme**

Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme steatozu saptamak ve derecelendirmek amacıyla kullanılan primer noninvaziv yöntemlerdir (168). USG; kolay erişilebilir, noninvaziv ve güvenliği nedeniyle hepatik steatozun ilk değerlendirmesinde klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (163).



Bir pediatrik vaka serisinde karaciğer biyopsisi ile kıyaslandığında, ultrasonun bu konuda yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (169). USG’de hepatosteatoz, artmış ekojenite şeklinde görülür ve 0 ile 3 arasında derecelendirme yapılır. USG’nin histolojik steatozu göstermedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %93 olarak bulunmuştur (161). Ultrason yapan kişiye bağlı olduğu için sonuçlarda farklılık gösterebilir.

Hepatosteatozun derecelendirilmesi ve şiddetinin belirlenmesinde MR tabanlı tekniklerin kullanımı üzerinde çalışmalar mevcuttur. Manyetik Rezonans Spektroskopi (SPECT) ve Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu (PDFF) çocukluk çağında bile NAYKH tespiti ve derecelendirilmesinde doğru ve noninvaziv görüntüleme araçları olarak desteklemektedir (170).

Controlled attenuation parameter (CAP) denilen ve NAYKH değerlendirmesinde önemli olan başka bir noninvaziv yöntem bulunmaktadır. Bu yöntem ultrasonografik temelli ve Transient Elastografi (FibroScan®) adı verilen, bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşan bir cihazla yapılır. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı ve amplitüdlü titreşimler gönderir. Dalganın iletim hızı, içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır. Hepatosteatoz veya fibroziste meydana gelen hız değişimi ile bu hastalıkların tanısı veya derecelendirmesi yapılır. Yetişkin NAYKH hastalarında yapılan çalışmalar, bu yöntemin yüksek doğruluk payı olduğu ile sonuçlanmıştır. Ayrıca son veriler ile bu sonuçlar pediatrik popülasyonda da doğrulanmıştır (170). Noninvaziv olması, maliyetinin düşük olması ile kolay ve hızlı uygulanımı göz önüne alındığında, CAP umut verici bir yöntemdir.

#### **2.9.4.4 Tarama**

Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği’nden alınan ve algoritmada özetlenen bir kılavuzda belirtilen tarama önerilerine göre (133):

- Obezitesi olan tüm çocukları taramalı (vücut kitle indeksi [VKİ]  $\geq 95$  persentil); diğer risk faktörleri mevcutsa (örneğin, insülin direnci belirtileri veya ailede NAYKH öyküsü) fazla kilolu çocukları (VKİ  $\geq 85$  persentil) taramalı, 9 ila 11 yaş arasında NAYKH taramasına başlanmalı.

- Tarama, serum alanin aminotransferaz (ALT) ölçümünden oluşur. Tarama için ultrasonografi önerilmez.
- ALT yorumu için, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nde belirlendiği üzere, sağlıklı karaciğer yağlanması olmayan popülasyon için 97. persentili temsil eden, kızlar için 22 birim/L ve erkekler için 26 birim/L olan normalin üst sınırını kullanmalı (171).
- Sonraki adımlar, ALT yükselmesinin derecesine ve süresine bağlıdır.

NAYKH için birincil tarama testi olarak serum ALT önerilmesine rağmen, bu testin klinik olarak anlamlı NAYKH'yı saptamak için sınırlı duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu belirtmek önemlidir. Örnek olarak, karaciğer biyopsisi yapılan NAYKH şüphesi olan çocuklar ve ergenler üzerinde yapılan geniş bir çalışmada, normal ALT'si olanların %12'sinde ve hafif yükselmiş ALT'si olanların %54'ünde fibrozis görülmüştür (ALT 26 ile 50 birim/Erkeklerde L ve kızlarda 23 ile 44 birim/L) (172).

#### **2.9.5 NAYKH Tedavi**

NAFLD için günümüzde standart bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavideki ana hedef; obezite, IR, hiperlipidemi, kardiovasküler hastalıklar gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınması veya önlenmesidir (173) Tedavinin amacı, hepatosit lipid akümüülasyonu ile inflamasyonuna ve fibroze gidişe engel olup hastalık yükünü azaltmak ve uzun vadeli sonuçları iyileştirmektir (133).

##### **2.9.5.1 Yaşam Tarzı Değişikliği**

Kalori kısıtlaması ve egzersiz, NAYKH'li tüm obez çocuklar için birinci basamak tedaviler olarak hem NASPGHAN hem de Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) uygulama kılavuzları tarafından onaylanmıştır (133).

İtalya'da Nobili ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 12 aylık bir süre içinde vücut ağırlığının yaklaşık %20'sini kaybeden çocuklarda serum ALT ve hepatik steatozda azalma tespit edilmiştir (174).

### 2.9.5.2 Farmakoterapi

NAYKH'nın rutin tedavisi için herhangi bir ilaç veya takviye önerilmemektedir (133).

**İnsülin sensitize edici ajanlar:** Bu grup ilaçlar, NAYKH tedavisinde umut vaat etmektedir. Pioglitazone, insülin duyarlılığını artıran bir PPAR- $\gamma$  agonistidir. Pioglitazon ile tedavi edilen NASH'li erişkinlerle yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışmada, tedavi ile serum transaminazlarında, hepatik steatozda, inflamasyonda ve balonlaşma dejenerasyonunda gerileme tespit edilmiştir (175,176). Fakat pioglitazonun potansiyel yan etkilerinden dolayı pediatrik kullanımı beklenmemektedir. Bir diğer ajan olarak metformin, insülin duyarlılığını artırır ve diyabetli çocuklarda kullanılması onaylanmıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda, serum transaminaz düzeylerini düşürmede veya NAYKH histolojisini iyileştirmede plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (177). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, NAYKH'nin tedavisinde metforminin kullanılması önerilmemektedir. Metforminle ilgili yapılan bu çalışmalar düşük doz ile yapıldığından pediatrik NAYKH'de daha yüksek metformin dozlarının etkileri bilinmemektedir. Uzun vadeli güvenliği ve düşük maliyeti göz önüne alındığında, prediyabet ve NAYKH kanıtı olan hastalarda klinik uygulamada kullanılabilir. Bununla birlikte, metformin ile ilişkili hepatotoksisitenin tanımlandığı ve son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bilinmelidir.

**Antioksidanlar:** Oksidatif stres ve reaktif ROS üretiminin, hepatosteatozun, NAYKH ve ileri fibroze ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir (178). Bu nedenle, antioksidanlar, NAYKH ve NASH yönetiminde olası terapötik adaylar olarak görülmektedir. Bir antioksidan olarak E vitamininin NAYKH üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan klinik araştırmalar sonucu E vitamini kullanımı ile NAYKH aktivite skorunda önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir (174). E vitamininin umut verici sonuçlarına rağmen, prostat kanseri riskini ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranını artırma potansiyeli nedeniyle uzun süreli kullanımının etkileri hala tartışmalıdır ve araştırılmaya devam edilmektedir (179,180).

**Omega-3 Yağ Asitleri:** Omega-3 yağ asitleri (örn. Dokosaheksaenoik asit ve eikosapentaenoik asit), yağ asidi oksidasyonunu indükleyerek ve de novo lipogenezi inhibe ederek NAYKH'li hastalarda karaciğer histolojisinin iyileşmesinde yardımcı olabilir. Omega-3 yağ asitlerinin, NAYKH üzerinde etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar kesin olmayan sonuçlar göstermiştir. Biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan çocuklarda, 6 ay boyunca dokosaheksaenoik asit (DHA) verilerek yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, plaseboya kıyasla hepatik steatozda önemli bir azalma tespit edilmiştir (181).

**Probiyotikler:** İntestinal mikrobiyotanın, obezite, NAYKH ve obezite komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığını gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Yetişkin ve çocuklarda probiyotik kullanımı ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Transaminaz yüksekliği olan ve ultrasonda steatoz bulgusu olan hastalarla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, belli bir periyot boyunca probiyotik kullanımı ile ALT seviyelerinde önemli bir iyileşme sağlanmıştır (182).

Minimum maliyet ve yan etkileri ile probiyotikleri, NAYKH'li pediyatrik hastalar için gelecek vaat eden bir tedavi seçeneği haline getirmektedir.

**Araştırma aşamasında olan yeni ilaçlar:** Bu grupta statinler, GLP-1 agonistleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi yetişkinlerde yaygın olarak kullanılan ve yetişkin NAYKH tedavisinde kullanılmak amacıyla çalışmaların devam ettiği ilaçlar bulunmaktadır. NAYKH'li yetişkin hastalar için birkaç ilaç faz-3 aşamasındadır ve onaylanması durumunda bu ilaçlardan bazıları pediyatrik popülasyonda test çalışmalarına başlanması muhtemeldir. Obetikolik asit, Elafibranor, Selonsertib ve Cenicriviroc bu ilaçlardan birkaçıdır.

### **2.9.5.3 Bariatrik Cerrahi**

Bariatrik cerrahi geçiren çocuk ve gençlerin sayısı dünya çapında artmaktadır (183). Bariatrik cerrahi, pediatrik NASH'de histolojik bulguları iyileştirebilse de, istisnai klinik durumlar dışında cerrahi müdahale tartışmalıdır (184).

## 2.10 OBEZİTENİN İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ

1970'lerden beri inflamasyonun obezitede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Obezitede iltihaplanmaya esas olarak yağ dokusu neden olur ve yağ dokusu tarafından büyük miktarlarda salgılanan tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin kronik inflamasyonu indüklediği bilinmektedir (185). Obezitenin subklinik inflamasyonu da içeren metabolik ilişkilerini yaşamın erken döneminde bile saptamak mümkündür. Son çalışmalar, trombositler, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları gibi periferik kan hücrelerinin çeşitli tümör türlerinin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (186).

Obez bireylerdeki kronik inflamatuvar durumun; kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, NAYKH gibi komplikasyonların başlangıcına ve ilerlemesine neden olduğu kanıtlanmıştır (4). Obezite ile ilişkili bu inflamasyon, abdominal yağ içinde nötrofillerin geçici bir infiltrasyonunu ve adipositlere bağlanmasını içeren adipoz dokudaki immünite ile ilgili fonksiyonların bozulmasından kaynaklanmaktadır (187). Bu süreç, diğer inflamatuvar koşullardakine benzer şekilde makrofaj infiltrasyonundan önce olur (187,188). Nötrofiller, periferik kandaki beyaz kan hücrelerinin en önemli alt tipidir. Nötrofiller ve kronik inflamasyon, obez bireylerde dolaşımdaki toplam nötrofil sayısının artmasıyla birlikte kronik hipertansiyon ve obezite ile bağlantılı görünmektedir (189,190). Nötrofillerin yanı sıra lökositler, obezite ile indüklenen kronik inflamatuvar durumla da ilişkilidir ve ilgili komorbidite gelişiminde eşit derecede yer alır. Bu önermeye dayanarak, komorbiditesi olmayan obez bireylerin, aşırı kilolu bireylere benzer şekilde, inflamasyonun erken safhasına sahip bir alt grubu temsil ettiği düşünülmektedir (191).

Birçok serum belirtecinin düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı, CRP seviyeleri ile korelasyon gösteren subklinik inflamasyonun tespiti için yakın zamanda keşfedilen, uygun maliyetli bir belirteçtir (192,193). Bu belirteç, inflamatuvar durumlar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser ile ilişkilendirilmiştir (194,195). NLO'nun inflamasyon derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (196).

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, ateroskleroz patofizyolojisinde merkezi rol oynar. Trombosit boyutu trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkilidir (197). Büyük trombositler hemostatik olarak daha aktiftir (198). Bu nedenle ortalama trombosit hacmi, aterosklerozun bir belirleyicisi olan trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılır. Yetişkin obez hastalarda OTH seviyeleri ile ilgili çalışmalar vardır (199, 200, 201).

Trombosit lenfosit oranı, tam kan sayımına dayalı olarak hesaplanabilen ve çeşitli sistemik inflamatuvar süreçlerin teşhisinde ve izlenmesinde faydalı olduğu kanıtlanmış başka bir biyobelirteçtir (202,203,204,205). TLO, inflamasyon ve tromboz arasındaki dengenin bir göstergesidir. Böylece, inflamatuvar durum hızlanmış megakaryosit proliferasyonu ve ilişkili trombositoz ile sonuçlanır. Ayrıca artan trombosit sayısı ve azalan lenfosit sayısının hem agregasyon hem de iltihaplanma ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla risk göstergelerini temsil ettiği gösterilmiştir (206, 207).

Lenfositler, monositler, hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), total protein, albümin, demir, kolesterol, trigliserit, transaminaz düzeyleri ve farklı gen polimorfizmleri gibi diğer kan parametreleri, çocukluk çağı obezitesi ve fazla kilo ile ilişkilidir (2).

Nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve lenfosit/monosit oranı; nötrofil, lenfosit, trombosit ve monosit değerleri immün yanıt ile ilişkili biyobelirteçler olarak kabul edilir ve kullanılır (208-210). Ayrıca nötrofil, trombosit ve lenfosit sayımlarından elde edilen sistemik immün inflamatuvar indeks (SII) (nötrofil x trombosit/lenfosit) inflamasyonu gösteren bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir (211). Nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, NLO, TLO ve SII'nin yetişkinlerde VKİ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (212).

Ancak bu belirteçlerin çocukluk çağı obezitesinde kullanımına ilişkin literatür yetersizdir.

Biz çalışmamızda; prepubertal çocuklarda obezite ile ilişkili inflamasyonun sonucu olan hepatosteatozda, subklinik inflamasyonun belirteçleri olan OTH, NLO, TLO, LMO, SII, ürik asit ve lipid profil arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

---

### GEREÇ ve YÖNTEM

---

Bu tezin araştırma protokolü için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.02.2021 tarihli, 2021/0069 karar no ile etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına dair onay alındı. Çalışma retrospektif olarak planlandı. Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Genel Çocuk polikliniği ve Çocuk Endokrin polikliniklerine 01.01.2017 ile 01.03.2021 tarihleri arasında kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran ve basit obezite tanısı alan, kronik herhangi bir hastalığı bulunmayan 5 ile 11 yaş arası 101 çocuk çalışmaya alındı. Aynı dönemde, Çocuk polikliniğine genel kontrol amacı ile başvuran, bilinen bir hastalığı ve obezitesi olmayan tamamen sağlıklı 5 ile 11 yaş arası prepubertal 53 çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Hem çalışma hem kontrol grubunda 11 yaş üstü pubertal hastalar, konjenital metabolik hastalıklar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, eksik veriler, kronik hastalığı (kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar), primer immun yetmezliği, genetik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Retrospektif olarak hasta dosyaları Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi elektronik bilgi işlem sistemi (Nucleus®) üzerinden elde edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, antropometrik ölçümleri, tam kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları ve tüm abdomen ultrasonografileri incelenerek SPSS programına kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubuna ait vücut ağırlıkları ve boyları muayene sırasında dijital terazi ve Harpenden Stadiyometre (Holtain Instruments Ltd, UK) ile standart olarak polikliniklerimizde kullanılmaktadır. Ölçülmüş olan boy, ağırlık ve VKI persentilleri yaş ve cinsiyete göre ülkemizde belirlenen standart büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi. Vücut kitle indeksi 95 persentil ve üzerindeki değerler, z skoru  $\geq +2SD$  olanlar obez,  $-1SD$  ile  $+1SD$  arasında olanlar normal tartılı olarak kabul edildi (25,29). Demografik verileri kullanılarak Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği'nin (ÇEDD) Olcay Neyzi persentil eğrilerini esas alarak geliştirdiği bilgisayar programına (ÇEDD Çözüm) yazıldı.

Olguların kayıtları incelenerek en az 10 saatlik açlık sonrası, tam kan sayımı, kan şekeri, ürik asit, GGT, lipit profilleri (HDL, LDL, kolesterol, TG), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST) düzeylerinin bakılmış olan değerleri kaydedildi. Standart olarak hastanemizde tam kan sayımı için venöz numuneler potasyum EDTA tüplere alınır ve Mindray BC-6800 Plus cihazı ile çalışılmaktadır. Kan biyokimyası için alınan örnekler Roche Cobas® c 702 marka cihaz ile çalışılmaktadır. Elde edilen kayıtlardan hastaların nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), sistemik immün inflamatuvar indeksi (SII) (nötrofil x trombosit/lenfosit) SPSS programı ile hesaplandı

Dislipidemi kriterleri total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)  $\geq 130$  mg/dl, trigliserid (TG) 0-9 yaş  $\geq 100$ , 10-19 yaş  $\geq 150$  mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)  $<40$  mg/dl değerlerine göre belirlendi (28).

Tüm abdomen ultrasonografi raporlarına göre obez hastalar hepatosteatozu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı.

*Karşılaştırmalar:*

1. NAKYH olan ve NAKYH olmayan obezler
2. NAKYH olan obezler ve sağlıklı kontrol grubu
3. NAKYH olmayan obezler ve sağlıklı kontrol grubu
4. Tüm obezler ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapıldı.



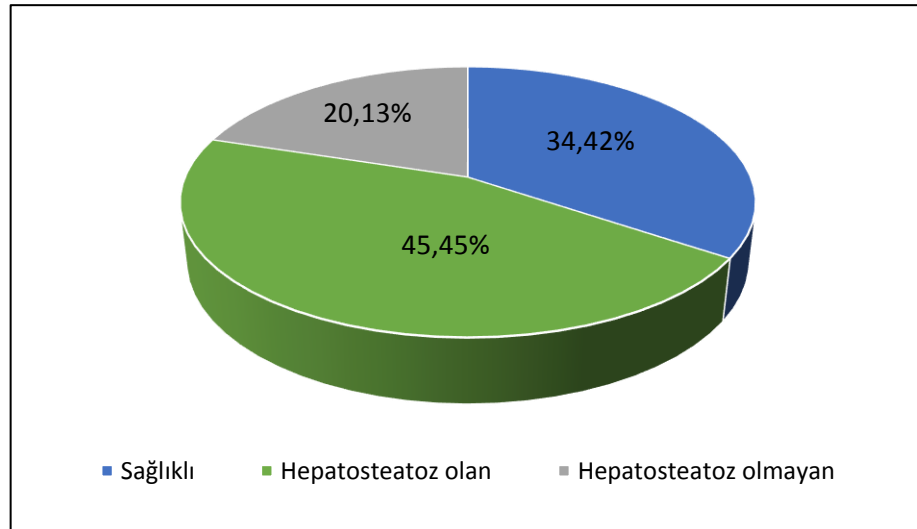
### **3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu oluşturulduktan sonra hasta, yaş, cinsiyet, demografik verileri, vücut antropometrik ölçümleri, hemogram ve biyokimya labaratuvar sonuçları SPSS programına kaydedildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

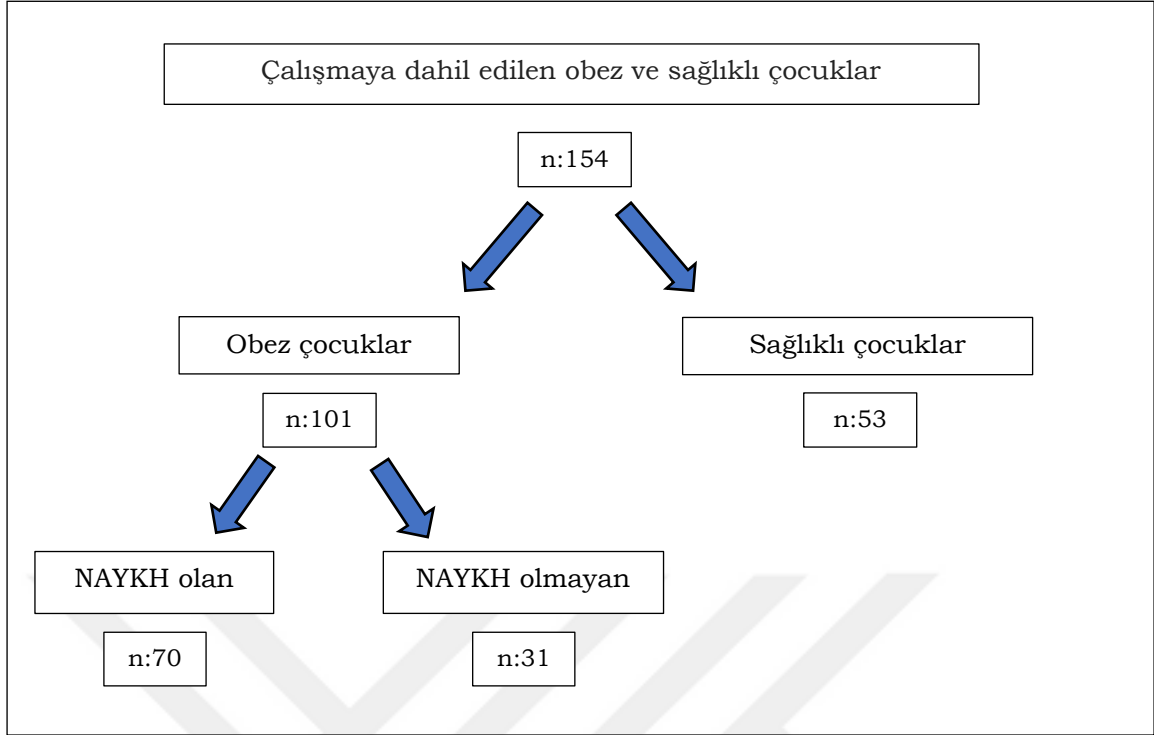
## BULGULAR

### 4.1 DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği ve Çocuk Polikliniğine başvuran basit obezite tanısı alan çalışma ve sağlıklı kontrol grubunu da içeren 154 çocuk dahil edildi. Bu çocukların 81'i (%52,6) kız, 73'ü (%47,4) erkek idi. Yaşları 5 ile 11 yaş arasında değişmekte olup, ortalama  $8,56 \pm 1,66$  yıl ve medyan 8,75 yıl olarak bulundu. Çalışma grubunu oluşturan obez çocuk sayısı n:101 (%65,58) iken kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuk sayısı n:53 (%34,42) idi (Şekil 4.1). Obez gruptaki çocukların %69,3'ünde (n=70) hepatosteatoz saptanırken, aynı grubun %30,7'sinde (n=31) hepatosteatoz bulunmadı (Şekil 4.2).



**Şekil 4.1:** Kontrol ve çalışma grubunun dağılımı



**Şekil 4.2:** Çalışmanın akış diyagramı

Çalışmamızdaki erkek çocukların gruplardaki dağılımında %28,77'si (n=21) sağlıklı, %58,9'u (n=43) obez ve hepatosteatoz tanılı, %12,33'ü (n=9) obez olup hepatosteatoz bulunmadığı saptanmıştır. Kız çocuklarında ise %39,51'i (n=32) sağlıklı, %33,33'ü (n=27) obez ve hepatosteatoz tanılı, %27,16'sı (n=22) obez olup hepatosteatoz bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 4.1).

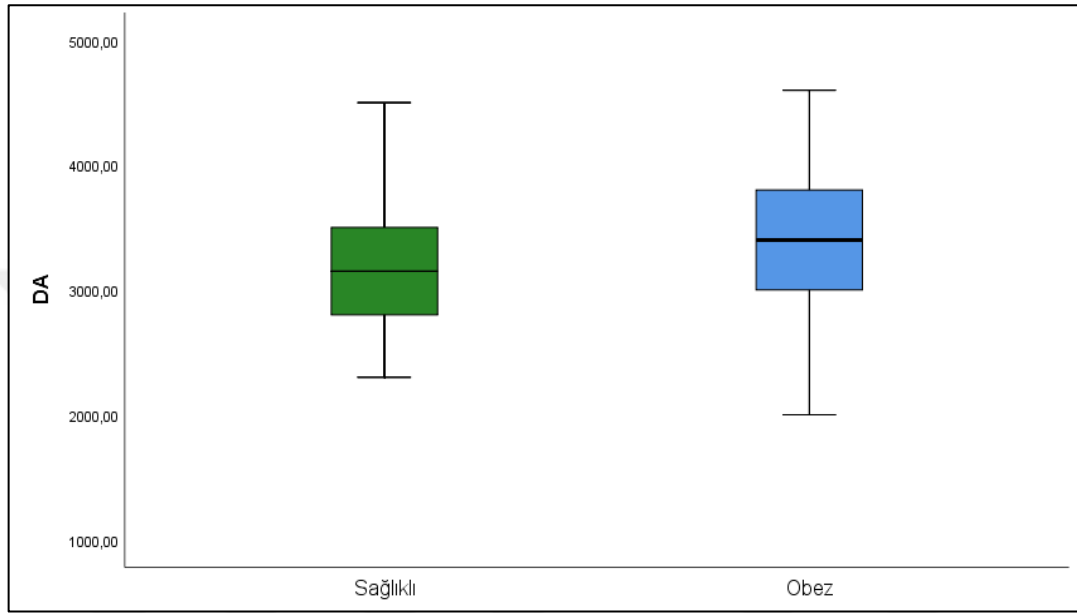
**Tablo 4.1:** Cinsiyete göre grupların dağılımı

|          |       | Sağlıklı |         | Hepatosteatoz olan |         | Hepatosteatoz olmayan |         |
|----------|-------|----------|---------|--------------------|---------|-----------------------|---------|
|          |       | n        | %       | n                  | %       | n                     | %       |
| Cinsiyet | Erkek | 21       | (28,77) | 43                 | (58,90) | 9                     | (12,33) |
|          | Kız   | 32       | (39,51) | 27                 | (33,33) | 22                    | (27,16) |

\*n yerine ort+ss, %yerine medyan verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen çocukların gruplar arasında DA açısından ilişkisi incelendiğinde; obez gruptaki çocukların DA ortalaması 3400 gr saptanırken sağlıklı kontrol grubun DA ortalaması 3150 gram bulundu (Şekil 4.3). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,045$ ;  $p<0,05$ ). Obez ve NAYKH olan grup ile obez ve NAYKH olmayan grup DA ortalaması açısından

karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,191$ ;  $p>0,05$ ). Sağlıklı kontrol grubu ile obez ve NAYKH olan grup arasında DA ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,159$ ;  $p>0,05$ ). Obez ve NAYKH olmayan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre DA ortalaması daha fazlaydı aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ( $p=0,020$ ;  $p<0,05$ ).



**Şekil 4.3:** Obez ve kontrol grubunun doğum ağırlığı dağılımı

Obez grubun VA ortalaması 50 kg sağlıklı grubun VA ortalaması 25,5 kg idi. Obez grubun sağlıklı gruba göre VA ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VA ortalaması 51 kg olup sağlıklı gruba göre VA ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olmayan grubun VA ortalaması 46,90 kg idi ve sağlıklı gruba göre VA ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VA ortalaması NAYKH olmayan grubun VA ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,031$ ;  $p<0,05$ ).

Obez grubun VA z skoru ortalaması 2,66 SD sağlıklı grubun VA z skoru ortalaması 0,20 SD olup obez grubun sağlıklı gruba göre VA z skoru ortalamaları istatistiksel anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VA z skoru ortalaması 2,76 SD, NAYKH olmayan grubun VA z skoru ortalaması 2,30 SD idi ve sağlıklı gruba göre VA z skoru ortalamaları istatistiksel anlamlı saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VA

z skoru ortalaması NAYKH olmayan grubun VA z skoru ortalamasına göre istatistiksel anlamlı saptandı ( $p<0,005$ ;  $p<0,05$ ).

Obez grubun boy ortalaması 138,20 cm sağlıklı grubun boy ortalaması 126 cm idi. Obez grubun sağlıklı gruba göre boy ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun boy ortalaması 138,75 cm, NAYKH olmayan grubun boy ortalaması 137,5 cm olup sağlıklı gruba göre boy ortalamaları istatistiksel anlamlı saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun boy ortalaması ile NAYKH olmayan grubun boy ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,617$ ).

Obez grubun boy z skor ortalaması 1,13 SD ve sağlıklı grubun boy z skoru ortalaması 0,19 SD idi. Obez grubun sağlıklı gruba göre boy z skor ortalaması istatistiksel anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun boy z skor ortalaması 1,20 SD, NAYKH olmayan grubun boy z skor ortalaması 1,09 SD olup sağlıklı gruba göre boy z skor ortalamaları istatistiksel anlamlı saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,008$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun boy z skoru ortalaması ile NAYKH olmayan grubun boy z skor ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,529$ ).

Obez grubun VKI ortalaması 26,04 sağlıklı grubun VKI ortalaması 16,32 idi. Obez grubun sağlıklı gruba göre VKI ortalaması istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VKI ortalaması 26,85 NAYKH olmayan grubun VKI ortalaması 24,61 olup sağlıklı gruba göre VKI ortalamaları istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VKI ortalaması NAYKH olmayan grubun VKI ortalamasına göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ).

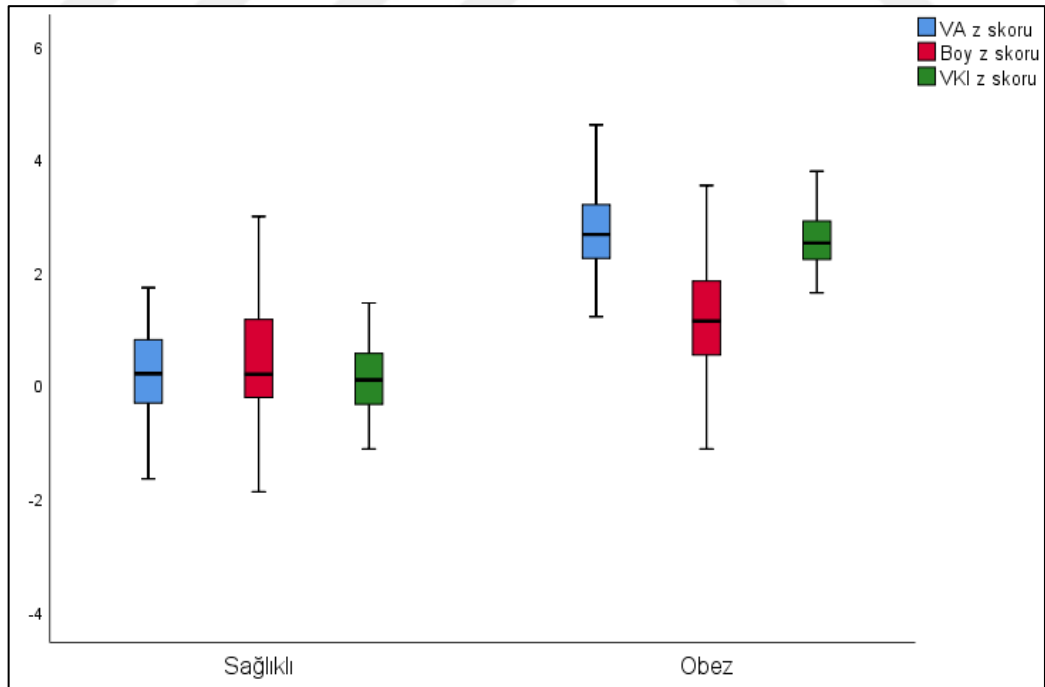
Obez grubun VKI z skor ortalaması 2,51 SD sağlıklı grubun VKI z skor ortalaması 0,09 SD idi. Obez grubun sağlıklı gruba göre VKI z skor ortalaması istatistiksel anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VKI z skor ortalaması 2,65 SD NAYKH olmayan grubun VKI z skor ortalaması 2,27 SD olup sağlıklı gruba göre VKI z skor ortalamaları istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun VKI z skor ortalaması NAYKH olmayan grubun VKI z skor ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Grupların antropometrik ölçümleri ve z skorları toplu olarak Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Grupların antropometrik ölçümleri ve z skorlarının karşılaştırılması

|                          | Sağlıklı |         |         | Obez    |         |         | p                |
|--------------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|------------------|
|                          | Ort.     | s.s     | Medyan  | Ort.    | s.s     | Medyan  |                  |
| Yaş (yıl)                | 7,95     | ±1,88   | 8,00    | 8,88    | ±1,44   | 9,00    | <b>0,003</b>     |
| DA (gr)                  | 3227,92  | ±485,96 | 3150,00 | 3382,38 | ±625,11 | 3400,00 | <b>0,045</b>     |
| VA (kg)                  | 27,62    | ±7,67   | 25,50   | 51,40   | ±12,16  | 50,00   | <b>&lt;0,001</b> |
| VA z skoru (SD)          | 0,20     | ±,79    | 0,20    | 2,75    | ±,74    | 2,66    | <b>&lt;0,001</b> |
| Boy (cm)                 | 128,18   | ±12,99  | 126,00  | 138,64  | ±10,00  | 138,20  | <b>&lt;0,001</b> |
| Boy z skoru (SD)         | 0,25     | ±1,23   | 0,19    | 1,19    | ±1,13   | 1,13    | <b>&lt;0,001</b> |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> ) | 16,56    | ±1,58   | 16,32   | 26,44   | ±3,38   | 26,04   | <b>&lt;0,001</b> |
| VKI z skoru (SD)         | 0,05     | ±,65    | 0,09    | 2,56    | ±,51    | 2,51    | <b>&lt;0,001</b> |

Obez çalışma grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında VA z skoru ve VKI z skorunun obez grupta yüksek bulunduğu Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.4:** Çalışma ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerinin z skorlarının karşılaştırılması

Obez çalışma grubunun alt grubu olan NAYKH olan grubun antropometrik ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3:** NAYKH olan obez grup ile kontrol grubunun antropometrik ölçümleri

|                          | Sağlıklı |         |         | Hepatosteatoz olan |         |         | p                |
|--------------------------|----------|---------|---------|--------------------|---------|---------|------------------|
|                          | Ort.     | s.s     | Medyan  | Ort.               | s.s     | Medyan  |                  |
| Yaş (yıl)                | 7,95     | ±1,88   | 8,00    | 8,89               | ±1,52   | 9,13    | <b>0,006</b>     |
| DA(gr)                   | 3227,92  | ±485,96 | 3150,00 | 3352,29            | ±617,77 | 3335,00 | 0,159            |
| VA (kg)                  | 27,62    | ±7,67   | 25,50   | 53,30              | ±12,88  | 51,00   | <b>&lt;0,001</b> |
| VA z skoru (SD)          | 0,20     | ±,79    | 0,20    | 2,88               | ±,74    | 2,76    | <b>&lt;0,001</b> |
| Boy (cm)                 | 128,18   | ±12,99  | 126,00  | 139,02             | ±10,78  | 138,75  | <b>&lt;0,001</b> |
| Boy z skoru (SD)         | 0,25     | ±1,23   | 0,19    | 1,23               | ±1,16   | 1,20    | <b>&lt;0,001</b> |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> ) | 16,56    | ±1,58   | 16,32   | 27,22              | ±3,37   | 26,85   | <b>&lt;0,001</b> |
| VKI z skoru (SD)         | 0,05     | ±,65    | 0,09    | 2,68               | ±,51    | 2,65    | <b>&lt;0,001</b> |

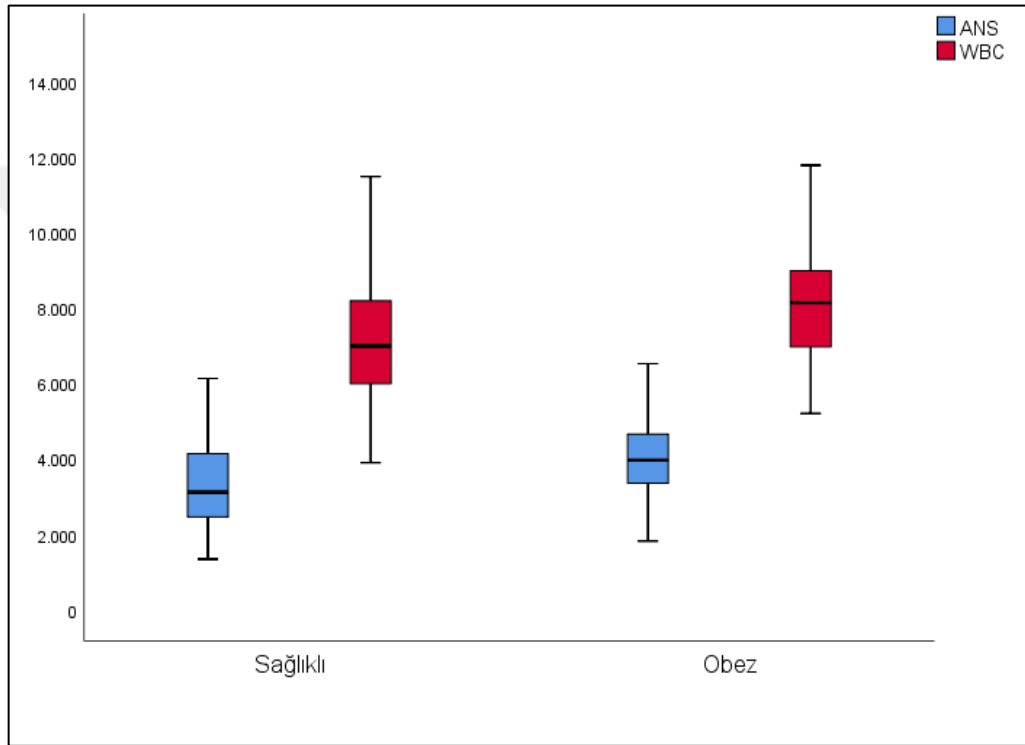
Mann Whitney U Testi

## 4.2 HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı grubun Hb ortalaması 13,30 g/dL obez grubun Hb ortalaması 12,90 g/dL olarak saptandı. Sağlıklı grubun Hb ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0,009; p<0,05). NAYKH olan grubun Hb ortalaması 12,95 g/dL, NAYKH olmayan grubun Hb ortalaması 12,8 g/dL olarak saptandı. Sağlıklı grubun Hb ortalaması NAYKH olan ve olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,019 p=0,037; p<0,05).

Sağlıklı grubun lökosit ortalaması 7000 10<sup>3</sup>/µl obez grubun lökosit ortalaması 8150 10<sup>3</sup>/µl olarak saptandı. Obez grubun lökosit ortalaması sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,001; p<0,05). Benzer şekilde NAYKH olan ve olmayan grubun lökosit değeri sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,003 p=0,009; p<0,05). NAYKH olan grubun lökosit ortalaması 8155 10<sup>3</sup>/µl NAYKH olmayan grubun lökosit ortalaması 8150 10<sup>3</sup>/µl saptanırken aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Sağlıklı grubun nötrofil ortalaması  $3120 \times 10^3/\mu\text{l}$  obez grubun nötrofil ortalaması  $3970 \times 10^3/\mu\text{l}$  saptandı ve obez grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun nötrofil ortalaması  $4135 \times 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Kontrol grubuyla arasında nötrofil ortalaması açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). NAYKH olmayan grubun nötrofil ortalaması  $3840 \times 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Kontrol grubuyla arasında nötrofil ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p<0,061$ ) (Şekil 4.5).



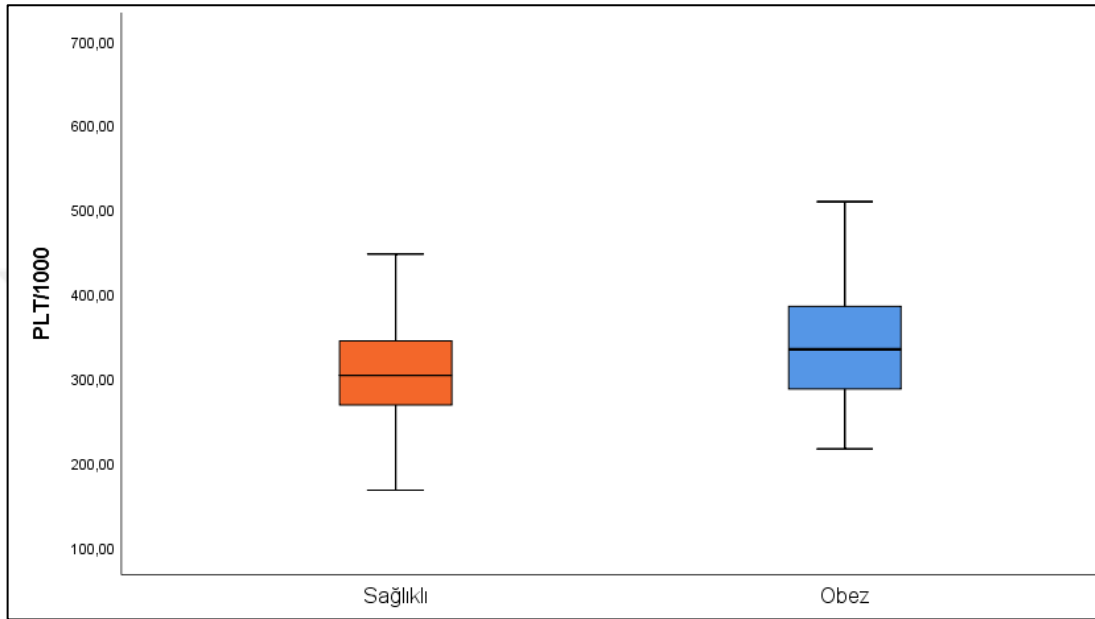
**Şekil 4.5:** Obez ve sağlıklı grubun ortalama lökosit ve nötrofil değerlerinin karşılaştırılması

Sağlıklı grubun lenfosit ortalaması  $2800 \times 10^3/\mu\text{l}$  obez grubun lenfosit ortalaması  $3190 \times 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Gruplar arasında lenfosit ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,132$ ). NAYKH olan grubun lenfosit ortalaması  $3145 \times 10^3/\mu\text{l}$  NAYKH olmayan grubun lenfosit ortalaması  $3210 \times 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Kontrol grubuyla NAYKH olan ve olmayan gruplar arasında lenfosit ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,218$   $p=0,152$ ).

Sağlıklı grubun trombosit ortalaması  $303000 \times 10^3/\mu\text{l}$  obez grubun trombosit ortalaması  $334000 \times 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Obez grubun trombosit ortalaması sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,007$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil



4.6). NAYKH olan grubun trombosit ortalaması  $340000 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Kontrol grubuyla arasında trombosit ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ ). NAYKH olmayan grubun trombosit ortalaması  $327000 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$  olarak saptandı. Kontrol grubuyla arasında bu açıdan istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,138$ ).



**Şekil 4.6:** Obez ve sağlıklı grubun ortalama trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Sağlıklı grubun OTH ortalaması 9,40 fL obez grubun OTH ortalaması 9,0 fL olarak saptandı. Sağlıklı grubun OTH ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grubun OTH ortalaması 9,10 fL olarak saptandı. Kontrol grubuyla arasında OTH ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,107$ ). NAYKH olmayan grubun OTH ortalaması 8,90 fL olarak saptandı. Kontrol grubun OTH ortalaması NAYKH olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,015$ ;  $p<0,05$ ).

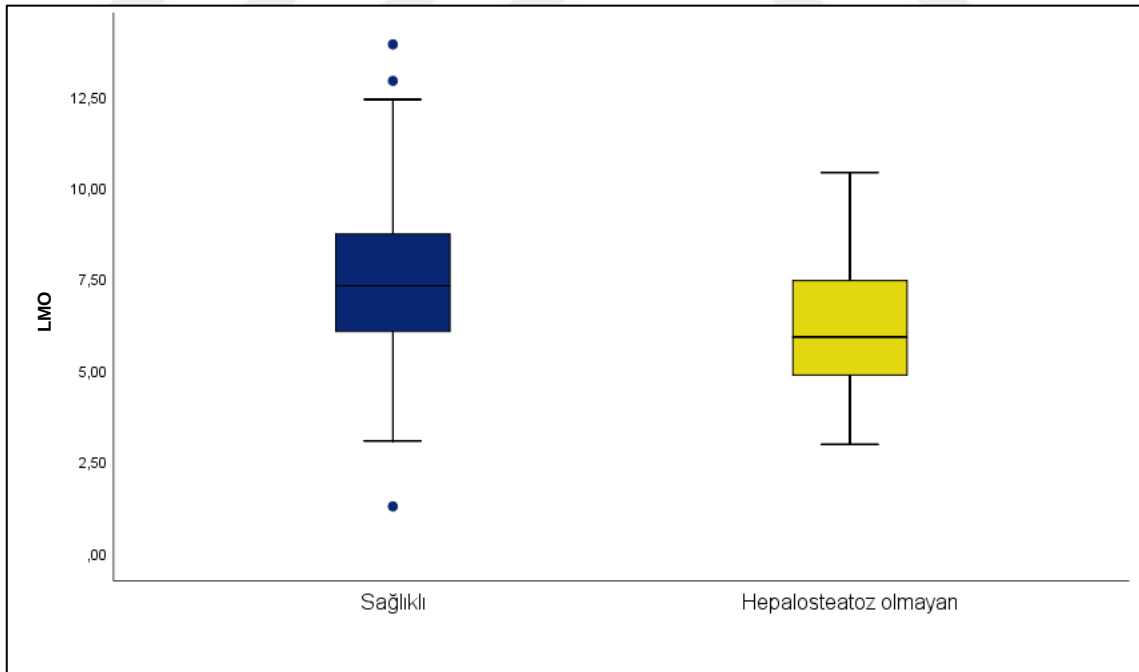
Sağlıklı grupta NLO ortalaması 1,09 obez grupta NLO ortalaması 1,29 olarak bulundu. Gruplar arasında NLO ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,052$ ). NAYKH olan grupta NLO ortalaması 1,30 olarak bulundu ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,021$ ). NAYKH olmayan grupta NLO ortalaması 1,18 olarak bulundu.

Kontrol grubuyla arasında NLO ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,588$ ).

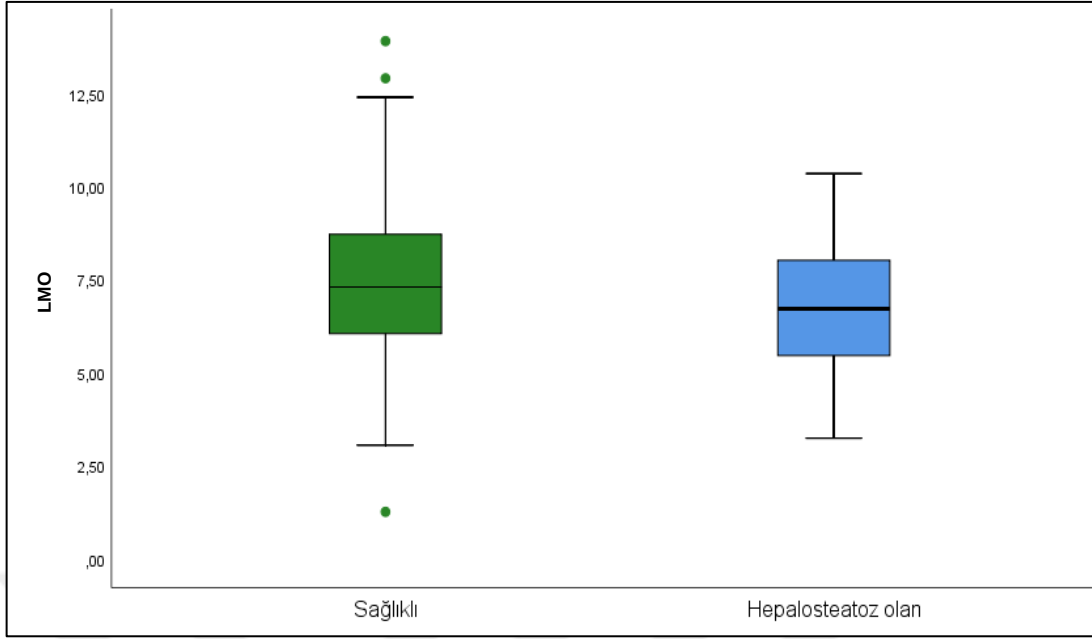
Sağlıklı grupta TLO ortalaması 101,67 obez grupta TLO ortalaması 105,04 olarak bulundu. Gruplar arasında TLO ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,381$ ). NAYKH olan grupta TLO ortalaması 106,69 NAYKH olmayan grupta TLO ortalaması 102,39 olarak bulundu. Kontrol grubuyla aralarında TLO ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,247$   $p=0,970$ ).

Sağlıklı grupta LMO ortalaması 7,30 obez grupta LMO ortalaması 6,32 olarak bulundu. Sağlıklı grubun LMO ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,016$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan grupta LMO ortalaması 6,72 NAYKH olmayan grupta LMO ortalaması 5,90 olarak bulundu. Sağlıklı grubun LMO ortalaması NAYKH olan ve olmayan gruplara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,050$   $p=0,021$ ). Sağlıklı grubun

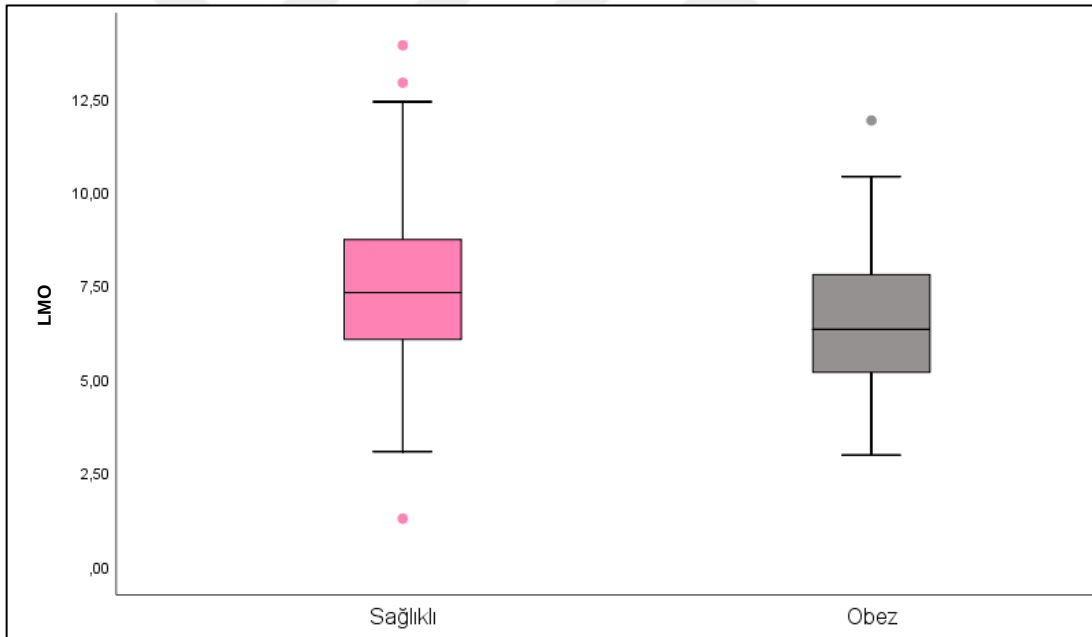
LMO'nun çalışma grubu ile ilişkileri Şekil 4.7, 4.8, 4.9'da tek olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.7:** NAYKH olmayan obez ve sağlıklı grubun LMO değerlerinin karşılaştırılması



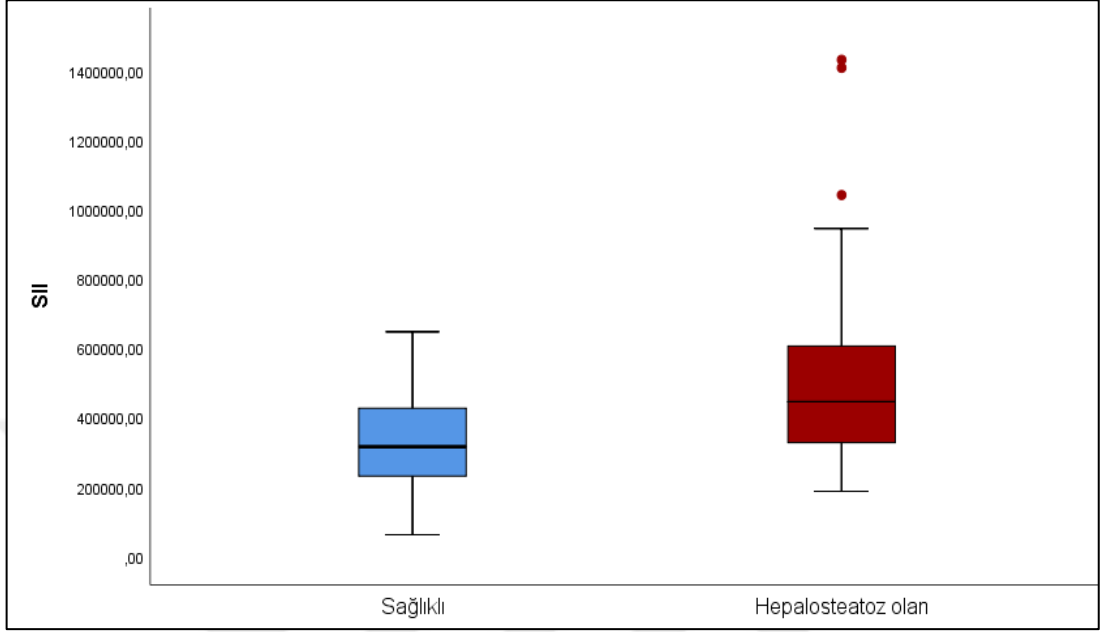
**Şekil 4.8:** NAYKH olan obez ve sağlıklı grubun LMO değerlerinin karşılaştırılması



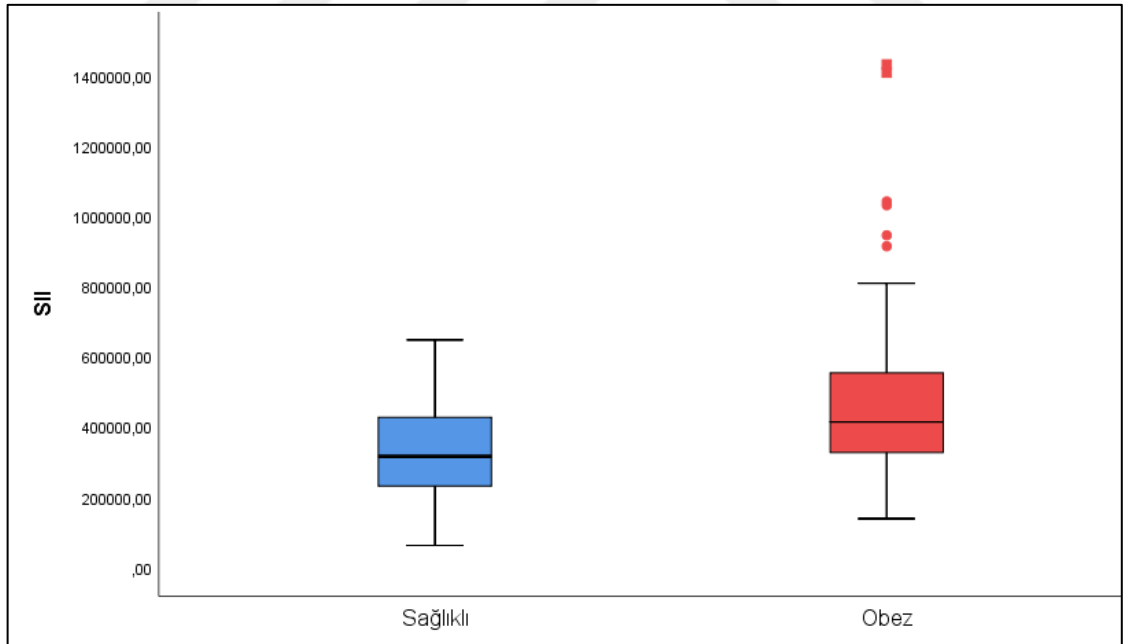
**Şekil 4.9:** Obez ve sağlıklı grubun LMO değerlerinin karşılaştırılması

Sağlıklı grubun SII ortalaması 315810 obez grubun SII ortalaması 413700 olarak bulundu. Obez grubun SII ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,002$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.11). NAYKH olan grubun SII ortalaması 445820 olarak bulundu ve kontrol grubuna göre SII ortalaması açısından istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.10). NAYKH olmayan grubun SII ortalaması 376820 olarak bulundu.

Bu değer kontrol grubunun SII değerinden daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,169$ ).



**Şekil 4.10:** NAYKH olan obez ve sağlıklı grubun SII değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.11:** Obez ve sağlıklı grubun SII değerlerinin karşılaştırılması

NAYKH olan ve olmayan obez grupların sağlıklı kontrol grubu ile hemogram parametreleri ve hesaplanan oranlarının karşılaştırılması Tablo 4.4, 4.5, 4.6'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.4:** Obez grupların sağlıklı kontrol grubu ile hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

|           | Sağlıklı                                                 |          |         | Obez    |          |         | p                |
|-----------|----------------------------------------------------------|----------|---------|---------|----------|---------|------------------|
|           | Ort.                                                     | s.s      | Medyan  | Ort.    | s.s      | Medyan  |                  |
| HB        | 13,32                                                    | ±,89     | 13,30   | 12,99   | ±,93     | 12,90   | <b>0,009</b>     |
| HTC       | 39,35                                                    | ±2,43    | 39,00   | 38,77   | ±2,61    | 38,50   | 0,084            |
| WBC       | 7301,70                                                  | ±1831,08 | 7000,00 | 8175,84 | ±1735,58 | 8150,00 | <b>0,001</b>     |
| ANS       | 3490,94                                                  | ±1450,83 | 3120,00 | 4135,05 | ±1281,14 | 3970,00 | <b>&lt;0,001</b> |
| ALS       | 3068,87                                                  | ±984,01  | 2800,00 | 3203,37 | ±805,75  | 3190,00 | 0,132            |
| PLT/ 1000 | 308,40                                                   | ±60,70   | 303,00  | 344,82  | ±75,51   | 334,00  | <b>0,007</b>     |
| MPV       | 9,50                                                     | ±,89     | 9,40    | 9,16    | ±1,19    | 9,00    | <b>0,028</b>     |
| NLO       | 37,72                                                    | ±265,62  | 1,09    | 1,36    | ±,52     | 1,29    | 0,052            |
| PLO       | 107,89                                                   | ±34,05   | 101,67  | 113,89  | ±37,90   | 105,04  | 0,381            |
| RBC       | 4,72                                                     | ±,28     | 4,74    | 4,90    | ±,34     | 4,87    | <b>0,003</b>     |
| RDW       | 12,79                                                    | ±,60     | 12,80   | 14,23   | ±2,67    | 13,80   | <b>&lt;0,001</b> |
| PDW       | 15,75                                                    | ±,33     | 15,70   | 15,78   | ±,62     | 15,70   | 0,560            |
| LMO       | 7,48                                                     | ±2,49    | 7,30    | 6,57    | ±1,86    | 6,32    | <b>0,016</b>     |
| SII       | 392723,77±262963,03315810,00473915,74±233171,43413700,00 |          |         |         |          |         | <b>0,002</b>     |

**Tablo 4.5:** NAYKH olan obez grup ile kontrol grubunun hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

|                                | Sağlıklı                                                 |          |         | Hepatosteatoz olan obezler |          |         | p                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------|----------|---------|------------------|
|                                | Ort.                                                     | s.s      | Medyan  | Ort.                       | s.s      | Medyan  |                  |
| HB (g/dL)                      | 13,32                                                    | ±,89     | 13,30   | 13,01                      | ±,93     | 12,95   | <b>0,019</b>     |
| HTC (%)                        | 39,35                                                    | ±2,43    | 39,00   | 38,91                      | ±2,59    | 38,70   | 0,123            |
| WBC (10 <sup>3</sup> /µl)      | 7301,70                                                  | ±1831,08 | 7000,00 | 8189,57                    | ±1735,41 | 8155,00 | <b>0,003</b>     |
| ANS (10 <sup>3</sup> /µl)      | 3490,94                                                  | ±1450,83 | 3120,00 | 4199,29                    | ±1148,88 | 4135,00 | <b>&lt;0,001</b> |
| ALS (10 <sup>3</sup> /µl)      | 3068,87                                                  | ±984,01  | 2800,00 | 3176,57                    | ±820,75  | 3145,00 | 0,218            |
| PLT/1000 (10 <sup>3</sup> /µl) | 308,40                                                   | ±60,70   | 303,00  | 351,66                     | ±83,43   | 340,00  | <b>0,005</b>     |
| OTH (fL)                       | 9,50                                                     | ±,89     | 9,40    | 9,28                       | ±1,18    | 9,10    | 0,107            |
| NLO                            | 37,72                                                    | ±265,62  | 1,09    | 1,39                       | ±,49     | 1,30    | <b>0,021</b>     |
| TLO                            | 107,89                                                   | ±34,05   | 101,67  | 117,82                     | ±42,43   | 106,69  | 0,247            |
| RBC (10 <sup>6</sup> /µl)      | 4,72                                                     | ±,28     | 4,74    | 4,95                       | ±,36     | 4,88    | <b>&lt;0,001</b> |
| RDW (%cv)                      | 12,79                                                    | ±,60     | 12,80   | 14,41                      | ±3,11    | 13,85   | <b>&lt;0,001</b> |
| PDW (%)                        | 15,75                                                    | ±,33     | 15,70   | 15,67                      | ±,53     | 15,60   | 0,172            |
| LMO                            | 7,48                                                     | ±2,49    | 7,30    | 6,69                       | ±1,80    | 6,72    | <b>0,050</b>     |
| SII                            | 392723,77±262963,03315810,00496067,71±240302,20445820,00 |          |         |                            |          |         | <b>0,001</b>     |

**Tablo 4.6:** NAYKH olmayan obez grup ile kontrol grubunun hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

|           | Sağlıklı                                                 |          |         | Hepatosteatoz olmayan |          |         | p                |
|-----------|----------------------------------------------------------|----------|---------|-----------------------|----------|---------|------------------|
|           | Ort.                                                     | s.s      | Medyan  | Ort.                  | s.s      | Medyan  |                  |
| HB        | 13,32                                                    | ±,89     | 13,30   | 12,95                 | ±,92     | 12,80   | <b>0,037</b>     |
| HTC       | 39,35                                                    | ±2,43    | 39,00   | 38,45                 | ±2,69    | 38,50   | 0,156            |
| WBC       | 7301,70                                                  | ±1831,08 | 7000,00 | 8144,84               | ±1764,22 | 8150,00 | <b>0,009</b>     |
| ANS       | 3490,94                                                  | ±1450,83 | 3120,00 | 3990,00               | ±1550,45 | 3840,00 | 0,061            |
| ALS       | 3068,87                                                  | ±984,01  | 2800,00 | 3263,87               | ±780,59  | 3210,00 | 0,152            |
| PLT/ 1000 | 308,40                                                   | ±60,70   | 303,00  | 329,39                | ±51,39   | 327,00  | 0,138            |
| OTH       | 9,50                                                     | ±,89     | 9,40    | 8,89                  | ±1,19    | 8,90    | <b>0,015</b>     |
| NLO       | 37,72                                                    | ±265,62  | 1,09    | 1,29                  | ±,59     | 1,18    | 0,588            |
| TLO       | 107,89                                                   | ±34,05   | 101,67  | 105,01                | ±23,04   | 102,39  | 0,970            |
| RBC       | 4,72                                                     | ±,28     | 4,74    | 4,79                  | ±,28     | 4,80    | 0,337            |
| RDW       | 12,79                                                    | ±,60     | 12,80   | 13,82                 | ±1,12    | 13,70   | <b>&lt;0,001</b> |
| PDW       | 15,75                                                    | ±,33     | 15,70   | 16,01                 | ±,73     | 15,80   | 0,291            |
| LMO       | 7,48                                                     | ±2,49    | 7,30    | 6,28                  | ±1,98    | 5,90    | <b>0,021</b>     |
| SII       | 392723,77±262963,03315810,00423895,16±211389,30376820,00 |          |         |                       |          |         | 0,169            |

NAYKH olan ve NAYKH olmayan obez gruplar arasında Hb, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, OTH, NLO, TLO, LMO ve SII değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7:** NAYKH olan ve olmayan obez gruplarının hemogram parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

|           | Hepatosteatoz olan                                            |          |         | Hepatosteatoz olmayan |          |         | p            |
|-----------|---------------------------------------------------------------|----------|---------|-----------------------|----------|---------|--------------|
|           | Ort.                                                          | s.s      | Medyan  | Ort.                  | s.s      | Medyan  |              |
| HB        | 13,01                                                         | ±,93     | 12,95   | 12,95                 | ±,92     | 12,80   | 0,839        |
| HTC       | 38,91                                                         | ±2,59    | 38,70   | 38,45                 | ±2,69    | 38,50   | 0,591        |
| WBC       | 8189,57                                                       | ±1735,41 | 8155,00 | 8144,84               | ±1764,22 | 8150,00 | 0,915        |
| ANS       | 4199,29                                                       | ±1148,88 | 4135,00 | 3990,00               | ±1550,45 | 3840,00 | 0,242        |
| ALS       | 3176,57                                                       | ±820,75  | 3145,00 | 3263,87               | ±780,59  | 3210,00 | 0,578        |
| PLT/ 1000 | 351,66                                                        | ±83,43   | 340,00  | 329,39                | ±51,39   | 327,00  | 0,291        |
| OTH       | 9,28                                                          | ±1,18    | 9,10    | 8,89                  | ±1,19    | 8,90    | 0,260        |
| NLO       | 1,39                                                          | ±,49     | 1,30    | 1,29                  | ±,59     | 1,18    | 0,277        |
| TLO       | 117,82                                                        | ±42,43   | 106,69  | 105,01                | ±23,04   | 102,39  | 0,282        |
| RBC       | 4,95                                                          | ±,36     | 4,88    | 4,79                  | ±,28     | 4,80    | <b>0,038</b> |
| RDW       | 14,41                                                         | ±3,11    | 13,85   | 13,82                 | ±1,12    | 13,70   | 0,365        |
| PDW       | 15,67                                                         | ±,53     | 15,60   | 16,01                 | ±,73     | 15,80   | <b>0,048</b> |
| LMO       | 6,69                                                          | ±1,80    | 6,72    | 6,28                  | ±1,98    | 5,90    | 0,222        |
| SII       | 496067,71±240302,20445820,00423895,16±211389,30376820,000,096 |          |         |                       |          |         |              |

### **4.3 BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışma ve sağlıklı kontrol gruplarının açlık kan şekeri, ALT, AST, ALP, lipit paneli (HDL, LDL, Total kolesterol, Trigliserit), albümin, total protein, üre, ürik asit düzeyleri incelendi.

Sağlıklı kontrol grubunun açlık kan şekeri ortalaması 90 mg/dl iken obez NAYKH olan grubun ortalaması 89 mg/dl, obez NAYKH olmayan grubun ortalaması 88 mg/dl idi. Gruplar arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağlıklı kontrol grubun ALT ortalaması 14 U/L obez grubun ALT ortalaması 21 U/L olup sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma gruplarının ALT ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $<0,001$   $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında ALT ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sağlıklı kontrol grubun AST ortalaması 27 U/L obez grubun AST ortalaması 24 U/L olarak saptandı. Sağlıklı grubun AST ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,002$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunun AST ortalaması istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,009$   $p=0,006$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında AST ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

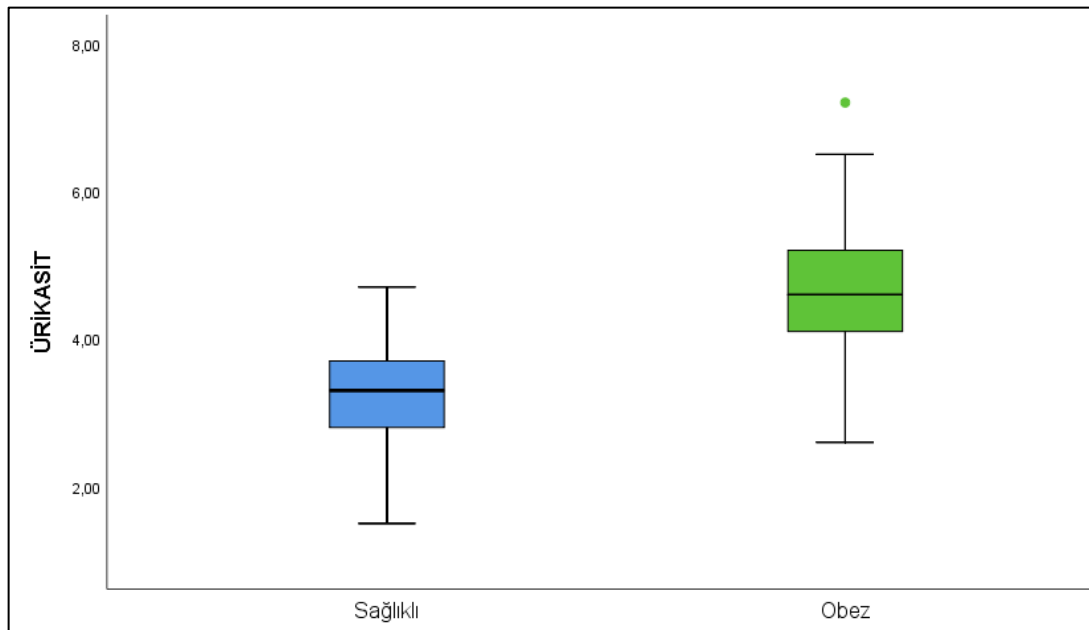
Sağlıklı kontrol grubun ALP ortalaması 226 U/L, obez grubun ALP ortalaması 234, U/L obez NAYKH olan grubun ortalaması 228 U/L, obez NAYKH olmayan grubun ortalaması 243 U/L idi. Gruplar arasında ALP ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağlıklı grubun albumin ortalaması 4,68 g/dL obez grubun albumin ortalaması 4,5 g/dL olarak saptandı. Sağlıklı grubun albumin ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunun albumin ortalaması istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,01$   $p=0,002$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında albumin ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sağlıklı kontrol grubun total protein ortalaması 6,87 g/dL obez grubun total protein ortalaması 7,39 g/dL olup sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma ve sağlıklı kontrol gruplarının total protein ortalaması karşılaştırıldığında NAYKH olan ve olmayan çalışma gruplarının ortalaması sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında total protein ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

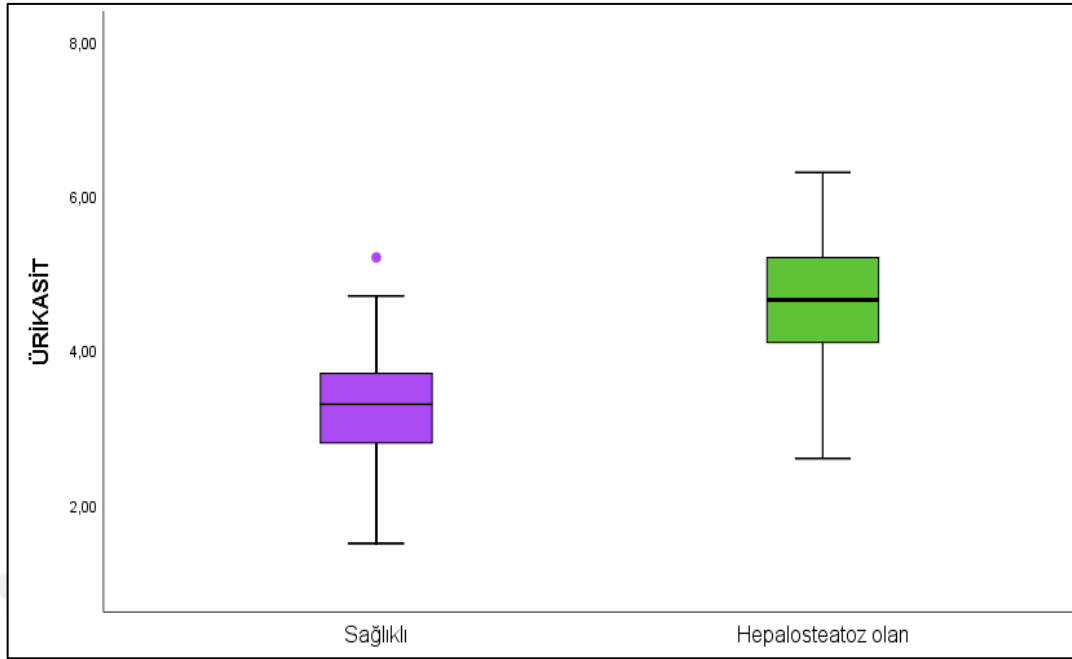
Sağlıklı kontrol grubunun üre ortalaması 23 mg/dl iken obez NAYKH olan grubun ortalaması 21,5 mg/dl, obez NAYKH olmayan grubun ortalaması 21 mg/dl idi. Gruplar arasında üre ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağlıklı kontrol grubun ürik asit ortalaması 3,3 mg/dL obez grubun ürik asit ortalaması 4,6 mg/dL olup sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.12). NAYKH olan ve olmayan çalışma gruplarının ürik asit ortalaması sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,008$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.13 ve 4.14). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında ürik asit ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

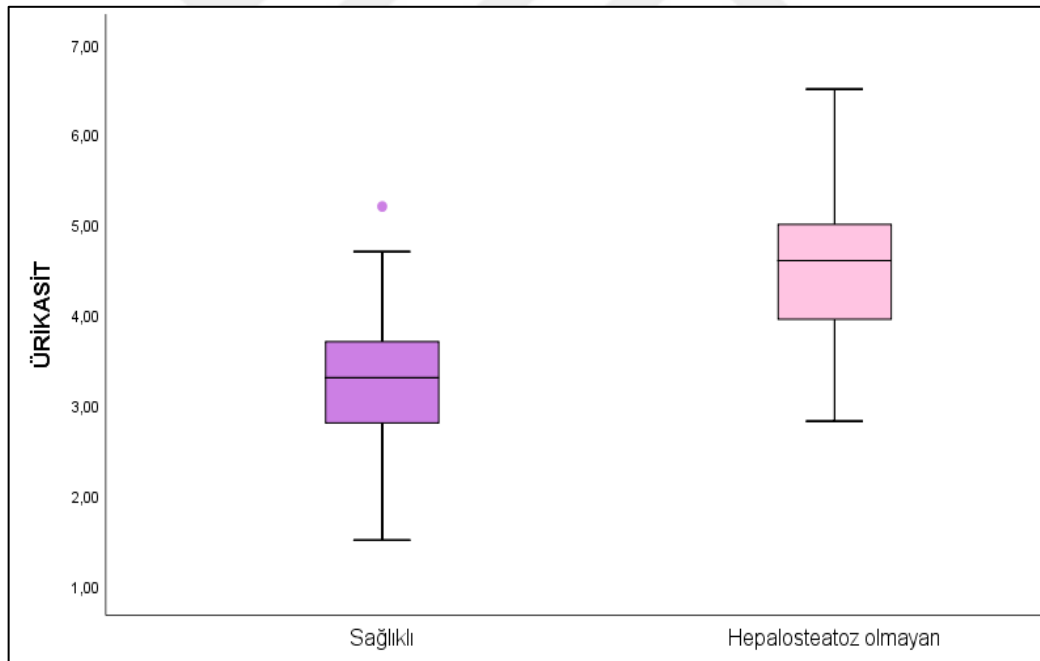


**Şekil 4.12:** Obez grup ile kontrol grubunun ürik asit ortalamasının karşılaştırılması





**Şekil 4.13:** NAYKH olan obez grup ile kontrol grubunun ürik asit ortalamasının karşılaştırılması

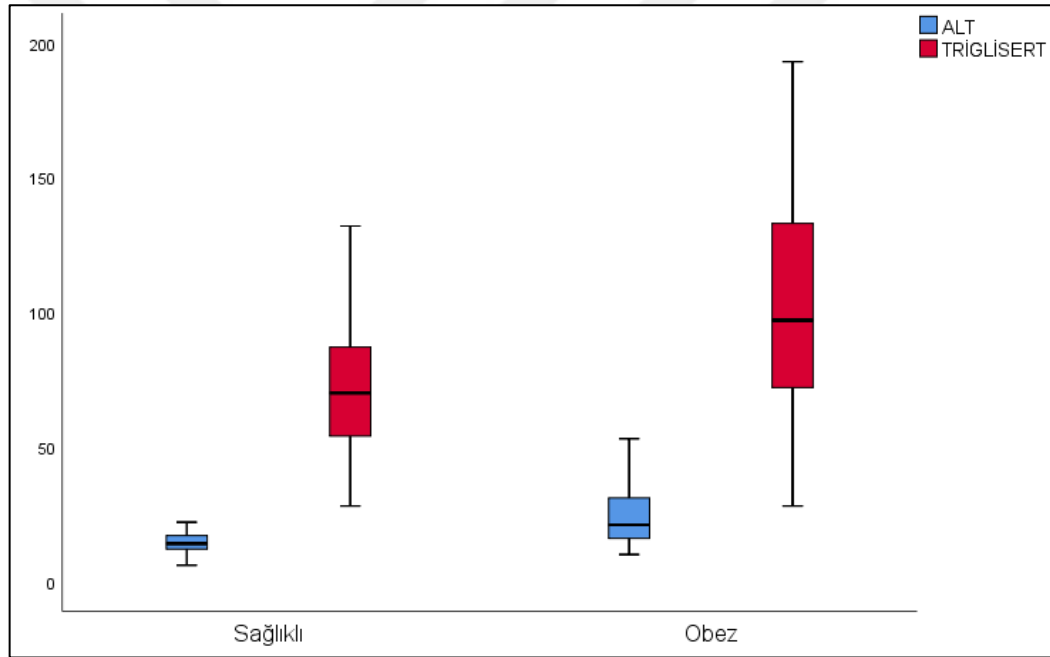


**Şekil 4.14:** NAYKH olmayan obez grup ile kontrol grubunun ürik asit ortalamasının karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubun total kolesterol ortalaması 163 mg/dL obez grubun total kolestrol ortalaması 164 mg/dL olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. NAYKH olmayan çalışma grubunun total kolesterol ortalaması 177 mg/dL idi ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek

bulundu( $p<0,016$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan obez grupla sağlıklı kontrol grubu arasında total kolesterol ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında total kolesterol ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

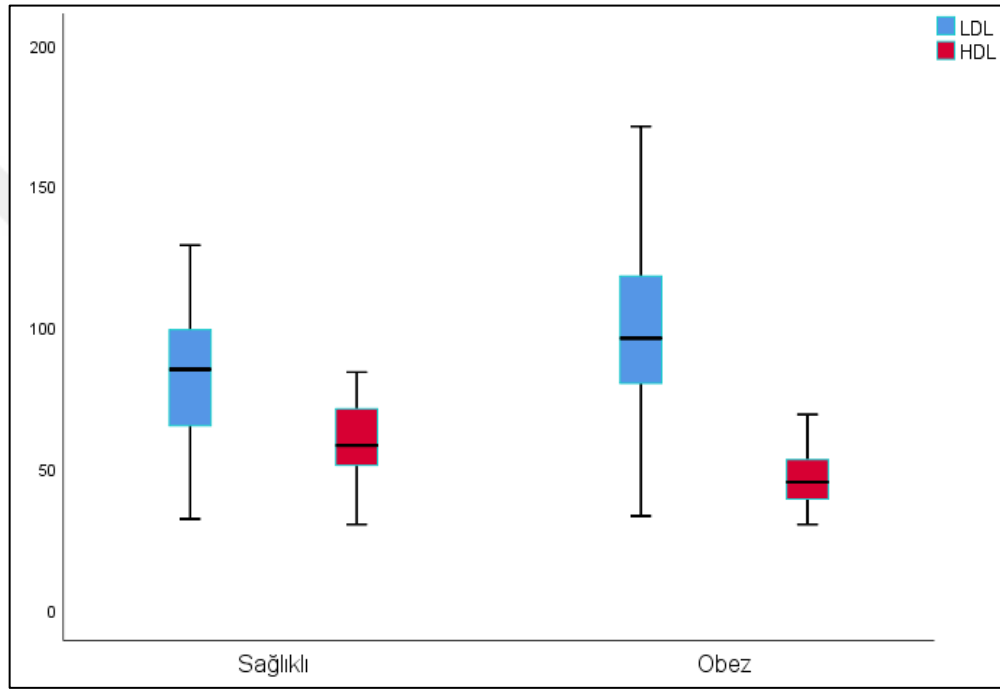
Sağlıklı kontrol grubun trigliserid ortalaması 70 mg/dL obez grubun trigliserid ortalaması 97 mg/dL olup sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma gruplarının trigliserid ortalaması sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$   $p<0,008$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında trigliserid ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.15).



**Şekil 4.15:** Obez grup ile kontrol grubunun ALT, trigliserit değerlerinin karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubun LDL ortalaması 85 mg/dL obez grubun LDL ortalaması 96 mg/dL olup sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,003$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma gruplarının LDL ortalaması sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,014$   $p<0,004$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında LDL ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sağlıklı kontrol grubun HDL ortalaması 58 mg/dL obez grubun HDL ortalaması 45 mg/dL olarak saptandı. Sağlıklı grubun HDL ortalaması obez gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan çalışma ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunun HDL ortalaması istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,001$   $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). NAYKH olan ve olmayan obez gruplar arasında HDL ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.16).



**Şekil 4.16:** Obez grup ile kontrol grubunun LDL, HDL değerlerinin karşılaştırılması

Toplu olarak obez çalışma grubu ile sağlıklı kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri arasındaki karşılaştırmalar Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8:** Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

|            | Sağlıklı |        |        | Obez   |        |        | p                |
|------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
|            | Ort.     | s.s    | Medyan | Ort.   | s.s    | Medyan |                  |
| ALT        | 14,74    | ±3,88  | 14,00  | 26,54  | ±17,65 | 21,00  | <b>&lt;0,001</b> |
| AST        | 28,09    | ±6,28  | 27,00  | 26,23  | ±9,70  | 24,00  | <b>0,002</b>     |
| ALP        | 237,47   | ±78,74 | 226,00 | 242,90 | ±59,21 | 234,00 | 0,280            |
| GLU        | 90,55    | ±7,97  | 90,00  | 88,93  | ±7,83  | 89,00  | 0,183            |
| ALBUMİN    | 4,68     | ±,30   | 4,68   | 4,51   | ±,31   | 4,50   | <b>0,001</b>     |
| TPROTEİN   | 6,88     | ±,38   | 6,87   | 7,35   | ±,45   | 7,39   | <b>&lt;0,001</b> |
| T.KOLEST   | 160,47   | ±30,11 | 163,00 | 168,50 | ±33,48 | 164,00 | 0,108            |
| TRİGLİSERT | 79,21    | ±36,18 | 70,00  | 110,12 | ±60,93 | 97,00  | <b>&lt;0,001</b> |
| LDL        | 84,04    | ±27,82 | 85,00  | 98,71  | ±30,68 | 96,00  | <b>0,003</b>     |
| HDL        | 60,58    | ±13,42 | 58,00  | 47,66  | ±12,35 | 45,00  | <b>&lt;0,001</b> |
| ÜRE        | 23,60    | ±6,29  | 23,00  | 23,11  | ±5,96  | 21,00  | 0,463            |
| ÜRİKASİT   | 3,31     | ±,74   | 3,30   | 4,65   | ±,89   | 4,60   | <b>&lt;0,001</b> |

Sağlıklı kontrol grubu ile obez ve NAYKH olan çalışma grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9:** Obez, NAYKH olan ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

|                      | Sağlıklı |        |        | Hepatosteatoz olan |        |        | p                |
|----------------------|----------|--------|--------|--------------------|--------|--------|------------------|
|                      | Ort.     | s.s    | Medyan | Ort.               | s.s    | Medyan |                  |
| ALT (U/L)            | 14,74    | ±3,88  | 14,00  | 28,07              | ±19,19 | 21,00  | <b>&lt;0,001</b> |
| AST (U/L)            | 28,09    | ±6,28  | 27,00  | 26,71              | ±10,66 | 24,00  | <b>0,009</b>     |
| ALP (U/L)            | 237,47   | ±78,74 | 226,00 | 245,17             | ±63,99 | 228,00 | 0,290            |
| AKŞ (mg/dL)          | 90,55    | ±7,97  | 90,00  | 88,69              | ±8,17  | 89,00  | 0,146            |
| ALBUMİN (g/dL)       | 4,68     | ±,30   | 4,68   | 4,53               | ±,31   | 4,53   | <b>0,010</b>     |
| TPROTEİN (g/dL)      | 6,88     | ±,38   | 6,87   | 7,34               | ±,46   | 7,40   | <b>&lt;0,001</b> |
| T.KOLESTEROL (mg/dL) | 160,47   | ±30,11 | 163,00 | 163,89             | ±29,01 | 160,50 | 0,404            |
| TRİGLİSERİD (mg/dL)  | 79,21    | ±36,18 | 70,00  | 112,74             | ±66,54 | 100,00 | <b>&lt;0,001</b> |
| LDL (mg/dL)          | 84,04    | ±27,82 | 85,00  | 95,17              | ±26,19 | 95,50  | <b>0,014</b>     |
| HDL (mg/dL)          | 60,58    | ±13,42 | 58,00  | 46,07              | ±10,65 | 44,50  | <b>&lt;0,001</b> |
| ÜRE (mg/dL)          | 23,60    | ±6,29  | 23,00  | 23,23              | ±6,01  | 21,50  | 0,561            |
| ÜRİKASİT (mg/dL)     | 3,31     | ±,74   | 3,30   | 4,70               | ±,89   | 4,65   | <b>&lt;0,001</b> |

Sağlıklı kontrol grubu ile obez ve NAYKH olmayan çalışma grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10:** Obez, NAYKH olmayan ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

|            | Sağlıklı |        |        | Hepatosteatoz olmayan |        |        | p                |
|------------|----------|--------|--------|-----------------------|--------|--------|------------------|
|            | Ort.     | s.s    | Medyan | Ort.                  | s.s    | Medyan |                  |
| ALT        | 14,74    | ±3,88  | 14,00  | 23,10                 | ±13,19 | 20,00  | <b>&lt;0,001</b> |
| AST        | 28,09    | ±6,28  | 27,00  | 25,13                 | ±7,09  | 23,00  | <b>0,006</b>     |
| ALP        | 237,47   | ±78,74 | 226,00 | 237,77                | ±47,24 | 243,00 | 0,475            |
| GLU        | 90,55    | ±7,97  | 90,00  | 89,48                 | ±7,10  | 88,00  | 0,546            |
| ALBUMİN    | 4,68     | ±,30   | 4,68   | 4,49                  | ±,33   | 4,50   | <b>0,002</b>     |
| TPROTEİN   | 6,88     | ±,38   | 6,87   | 7,36                  | ±,44   | 7,30   | <b>&lt;0,001</b> |
| T.KOLEST   | 160,47   | ±30,11 | 163,00 | 178,94                | ±40,47 | 177,00 | <b>0,016</b>     |
| TRİGLİSERT | 79,21    | ±36,18 | 70,00  | 104,19                | ±46,24 | 87,00  | <b>0,008</b>     |
| LDL        | 84,04    | ±27,82 | 85,00  | 106,71                | ±38,27 | 100,00 | <b>0,004</b>     |
| HDL        | 60,58    | ±13,42 | 58,00  | 51,26                 | ±15,12 | 47,00  | <b>0,001</b>     |
| ÜRE        | 23,60    | ±6,29  | 23,00  | 22,84                 | ±5,93  | 21,00  | 0,463            |
| ÜRİKASİT   | 3,31     | ±,74   | 3,30   | 4,53                  | ±,89   | 4,60   | <b>&lt;0,001</b> |

Obez çalışma grubunun NAYKH olan ve olmayan alt gruplarında ALT, AST, ALP, AKŞ, albümin, total protein, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, üre ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11:** Obez NAYKH olan ve olmayan grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

|            | Hepatosteatoz olan |        |        | Hepatosteatoz olmayan |        |        | p     |
|------------|--------------------|--------|--------|-----------------------|--------|--------|-------|
|            | Ort.               | s.s    | Medyan | Ort.                  | s.s    | Medyan |       |
| ALT        | 28,07              | ±19,19 | 21,00  | 23,10                 | ±13,19 | 20,00  | 0,241 |
| AST        | 26,71              | ±10,66 | 24,00  | 25,13                 | ±7,09  | 23,00  | 0,514 |
| ALP        | 245,17             | ±63,99 | 228,00 | 237,77                | ±47,24 | 243,00 | 1,000 |
| GLU        | 88,69              | ±8,17  | 89,00  | 89,48                 | ±7,10  | 88,00  | 0,512 |
| ALBUMİN    | 4,53               | ±,31   | 4,53   | 4,49                  | ±,33   | 4,50   | 0,448 |
| TPROTEİN   | 7,34               | ±,46   | 7,40   | 7,36                  | ±,44   | 7,30   | 0,805 |
| T.KOLEST   | 163,89             | ±29,01 | 160,50 | 178,94                | ±40,47 | 177,00 | 0,104 |
| TRİGLİSERT | 112,74             | ±66,54 | 100,00 | 104,19                | ±46,24 | 87,00  | 0,710 |
| LDL        | 95,17              | ±26,19 | 95,50  | 106,71                | ±38,27 | 100,00 | 0,342 |
| HDL        | 46,07              | ±10,65 | 44,50  | 51,26                 | ±15,12 | 47,00  | 0,111 |
| ÜRE        | 23,23              | ±6,01  | 21,50  | 22,84                 | ±5,93  | 21,00  | 0,824 |
| ÜRİKASİT   | 4,70               | ±,89   | 4,65   | 4,53                  | ±,89   | 4,60   | 0,386 |

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

#### 5.1 TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında obezite prevalansının 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıktığını belirtmektedir. Çocukluk çağında başlayan obezite, erişkin dönemde de artarak devam etmektedir. Neredeyse salgın düzeyinde olan obezite, dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. Her yıl en az 2,6 milyon insan aşırı kilolu veya obez olmanın bir sonucu olarak ölmektedir. Kalp yetmezliği, inme, iskelet sistemi hastalıkları, malignitelere yol açmasının yanı sıra neden olduğu subklinik kronik inflamasyon ile çocuk ve erişkin sağlığını olumsuz olarak etkilemektedir. Kronik inflamasyon ile ilişkili olarak obez hastalarda görülen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı da önemli bir morbidite nedenidir. Obezitenin çocukluk çağında önlenmesi ve tedavi edilmesi ile erişkin dönemde obezite ile ilişkili hastalıklar büyük ölçüde önlenebilir. Bu nedenle amaç çocukluk çağı obezitesinin erken tanınması ve önlenmesidir.

Çocukluk obezitesi ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığının ve kronik inflamasyonun erken belirteçlerini ortaya koymak önemlidir. Bunun için kullanılabilecek basit ve kolay labaratuvar tetkikleri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

Obezitenin öngörülmesi bazı antropometrik ölçümlerle ilişkili olabilir. Doğum ağırlığı ile obezite ilişkisini değerlendiren pek çok çalışma vardır. Yapılan çalışmaların bir kısmında düşük doğum ağırlıklı bebeklerde obezite sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir (213-215). Bu sonuçlara tezat

olarak son yıllarda çok merkezli yapılan çalışmalarda da doğum ağırlığı fazla olan bebeklerin obez olma riski daha yüksek bulunmaktadır (216-218). Yang ve arkadaşlarının 2020’de yayınlanan 30486 çocuk üzerinde yaptığı çok merkezli araştırmasında, doğum ağırlığı fazla olan çocuklarda abdominal obezitenin daha sık olduğu saptanmıştır (219).

Çalışmamızda obez çocukların doğum ağırlıklarını sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulduk. Bu sonuç güncel çalışmaların sonuçlarıyla benzer doğrultudadır. Doğum ağırlığının yüksek olması çocukluk çağı obezitesini öngören bir belirteç olarak kullanılabilir. Yüksek doğum ağırlığı ile doğan çocukların VKİ takiplerinin daha yakın yapılması önerilebilir.

Obez ve NAYKH olan hastalarla NAYKH olmayan hastalar arasında doğum ağırlığı açısından pozitif bir korelasyon saptamadık. Obezite ile doğum ağırlığı ilişkisi paralel olmasına rağmen NAYKH ile ilişkili değildi. Sonuçlarımıza benzer şekilde Oyekoya ve arkadaşlarının 1170 adolesanı yağlı karaciğer hastalığı açısından tarayıp doğum antropometrik ölçümleri açısından yaptığı değerlendirmede yağlı karaciğer hastalığı ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptamadı (220).

Obezite ve ilişkili olduğu yağlı karaciğer hastalığını erken dönemde tanımak için kullanılacak basit test ve metodlar araştırılmaktadır. Bunlardan tam kan sayımı parametreleri, hesaplanan oran ve indekslerle (OTH, NLO, TLO, LMO, SII) ilgili çocukluk çağında az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda obezlerde tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin ve hematokrit değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Obez hastalarda anemiyi oluşturan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Çeşitli hayvan çalışmaları ile deneysel modellemeler üzerinde çalışılmaktadır. Demir metabolizmasının regülasyonunda; absorbsiyon, utilizasyon, depolama ve yeniden retiküloendotelyal sistem (RES) de kullanılması gibi farklı yollarda obezitenin etkisi bulunmaktadır (221).

2015 yılında 26 kesitsel araştırmayı içeren toplam 13319 obez grubun, 26621 sağlıklı normal grup ile karşılaştırıldığı meta analizin sonuçlarına göre obez grubun serum demir konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur (222). Farklı zamanlarda yapılmış çalışmalarda da benzer şekilde çocuklarda VKİ

ile demir eksikliği anemisi sıklığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (223-226).

Obezlerde demir durumu ile ilgili olarak demir eksikliğini ve anemisini saptamak için bakılan belirteçler tam olarak net değildir. Çalışmalarda bakılan ferritin düzeyi obezitenin düşük dereceli inflamatuvar etkileri nedeni ile yüksek bulunabilir. Aynı zamanda adipoz dokunun eritropoetin üzerine etkileri ile demir eksikliği ve anemisi ilişkisi karmaşık bir hal almaktadır. Konu ile ilgili yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (227).

Çalışmamızda ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi retrospektif olarak tetkik sonuçları bulunmadığı için değerlendirilemedi. Tam kan sayımında ölçülmüş olan hemoglobin değerinin obez hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunması obezlerde düşük demir düzeyinin yansıması olabileceğini göstermektedir.

Literatürde erişkin çalışmalarda ve çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda obezlerde tam kan sayımı parametrelerinden lökosit, nötrofil, platelet sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (212,228-230).

Pediyatrik obez hasta grubunda 2019'da yapılan bir çalışmada lökosit, lenfosit, platelet düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Periferik kanda bu hücrelerin artmış olması, obezitenin neden olduğu düşük dereceli sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (2).

Literatürde yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda; obez grubun sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil, trombosit düzeyleri yüksek bulundu. Obez hastalarda abdominal yağ dokusunda ve adipositlerde geçici nötrofil infiltrasyonu gelişmektedir. Bu durumun adipoz doku etkisiyle immün aktivitenin tetiklenmesine yol açarak obezite ile ilişkili inflamasyona neden olabileceği savunulmaktadır (4,187,188,230).

Obezitenin uzun süreli komplikasyonlarından vasküler inflamasyon ve ateroskleroz gelişiminde trombositler önemli rol oynamaktadır. Artmış trombosit aktivitesinin bir göstergesi olan OTH'nın artması vasküler inflamasyon gelişimi için bir belirteç olabilir (231). Erişkin obez hastalarla yapılan çalışmalarda OTH kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur (232,233).



Vasküler inflamasyon ve aterosklerotik damar değişiklikleri erken çocukluk döneminde başladığı düşünüldüğünde obez pediatrik hasta grubunda da OTH'nin artmış olması beklenirdi. Pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmalarda OTH ile obezite arasında ilişki saptanamamıştır (230,234,235). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubun OTH beklenilenin aksine obez gruptan numerik olarak çok küçük bir farkla daha yüksekti. Bu çelişkili sonuç çalışma grubunun örneklem büyüklüğünün göreceli olarak küçük olması ile açıklanabilir. Süregelen vasküler inflamasyonun OTH'ni arttırarak etki edeceği düşünülürse pediatrik hasta grubunda bunun için yeterli zaman olmaması bu durumu açıklayabilir.

Adipoz doku sistemik inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. Adipoz dokunun başlattığı inflamasyona cevap olarak, immün sistem erken fazda nötrofilleri, sonrasında makrofaj ve mast hücrelerini aktive eder (236,237). Nötrofiller geçici olarak visseral abdominal yağ dokusunu infiltre eder ve adipositleri etkileyerek makrofaj infiltrasyonunu da artırır (238). Artmış makrofaj infiltrasyonu ile histamin, heparin, proteaz, lipid mediatörleri, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, TGF $\beta$ , IL4 ve IL10) gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör salınır (239). Nötrofil artışı, lenfosit azalması ve sonuçta NLO 'nın artması obezitenin tetiklediği inflamasyonun bir göstergesi olabilir. Obez hastalarda NLO'nun artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,196,240,241). Obezitenin tetiklediği subklinik inflamasyon çok geniş bir yelpazede kronik hastalıklara yol açabilir. Bunlardan biri de NAYKH'dır. Bununla paralel olarak çalışmamızda doğrudan inflamasyonun artan derecesi ile ilişkili olduğu bilinen NLO'nun sağlıklı kontrol grubunda en düşük, NAYKH olmayan grupta orta değerde, NAYKH olan grupta ise en yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçta inflamasyonun derecesi ile NLO'nun pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir.

Obezite ile ilişkili subklinik inflamasyonun bir diğer belirteci de TLO'dır. TLO inflamasyon ve tromboz arasındaki dengenin bir göstergesidir. Obezitenin tetiklediği inflamatuvar durum hızlanmış megakaryosit proliferasyonu ve trombositoz ile sonuçlanmaktadır. Artan trombosit sayısı ve azalan lenfosit sayısı ile TLO oranı yüksek bulunmaktadır. Bu oranın obezitenin tetiklediği inflamasyon ve agregasyonda önemli bir belirteç olduğunu gösteren

çalışmalar mevcuttur (206,207). Çalışmamızda obez grubun TLO sağlıklı kontrol grubuna göre numerik olarak daha yüksek bulduk. Nötrofil lenfosit oranına benzer şekilde TLO'ı inflamasyonun olmadığı sağlıklı grupta en düşük iken, inflamasyonun daha artmış olduğu obez ve NAYKH olan hastalarda en yüksekti. Fakat örneklem büyüklüğümüz az olduğu için istatistiksel anlamlı farkı bulamadığımızı düşünmekteyiz.

Friedrich ve ark. VKİ, bel çevresi ve yağ kütlesi ile dolaşımdaki total monosit sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve obez bireylerde proinflamatuvar monosit sayısının arttığını göstermiştir (242). LMO, lenfosit, monosit sayımlarından gelen immün cevap ile ilişkili biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (210). Bu oranın obez hastalarda düşük olması beklenir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez grubun LMO sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptadık.

Birinci basamak ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan tam kan sayımı değerlerinden hesaplanan SII değeri de proinflamatuvar bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılmış erişkin ve çocuk çalışmalarında VKİ ile SII arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (243-245).

Çalışmamızda obez hasta grubunda artmış inflamasyonun sonucu olarak gördüğümüz NAYKH olan alt grubun SII değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. NAYKH olmayan obez grupta ise sayısal olarak SII değeri sağlıklı gruba göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı. Bu durumun örnek sayısının az olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca SII değeri inflamasyon derecesi ile ilişkili olduğundan, henüz NAYKH geliştirmeyecek kadar düşük düzeydeki inflamasyonun SII değerini çok arttırmadığı varsayılabilir.

Obez hastalarda yapılmış çalışmalarda serum ürik asit düzeyi yüksek bulunmaktadır (246). Daha çok erişkin çalışmaları olmakla beraber çocuk hasta grubunda da benzer sonuçlar saptanmıştır. Obezite de hangi mekanizmalarla serum ürik asit düzeyinin artmış olduğu henüz açıklanamamıştır. Fakat obez hastalardaki aşırı üretim ve zayıf renal atılım nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Obez hastalardaki visseral yağ birikimi serbest yağ asitlerinin karaciğere alımını arttırarak trigliserit sentezini uyarmaktadır. Artan trigliserit sentezi ürik asit sentezini de

tetiklemektedir (247). Obezitenin ürik asit düzeyini arttırması bu şekilde açıklanabilir.

Kas hücrelerinde glikoz, lipit ve ürik asit metabolizması hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla beraber insülin rezistansı ve yüksek ürik asit düzeyi ilişkili görülmektedir (248,249). İnsülin direnci, başta karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere hedef dokuların insülin stimülasyonuna karşı bozulmuş biyolojik yanıtıdır. İnsülin rezistansı hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visseral yağlanma, hiperürisemi gibi metabolik bozukluklara yol açabilir. Ayrıca inflamatuvar sitokinleri artırır ve endotel fonksiyonlarını bozar ve tromboza yatkınlık oluşturur. İnsülin rezistansı önlenmediği zaman, yukarıda açıkladığımız patolojik sürecin sonu olarak metabolik sendroma, NAYKH'na ve tip 2 diyabetes mellitusa neden olur (250).

Ürik asit düzeyi ile; obezite, insülin rezistansı, NAYKH, kardiyovasküler hastalıklar arasında açık bir nedensellik ilişkisi saptanamamış olmakla birlikte farklı kabul edilmiş açıklama ve teoriler bulunmaktadır. Ürik asit normal düzeyde plazma antioksidan kapasitesinin %60'ından sorumlu önemli bir moleküldür (251,252). Ürik asitin hücre içi düzeyi arttığı zaman antioksidan etkisinin tam tersi olarak proinflamatuvar etki göstermektedir. Ürik asit düzeyi arttığında makrofaj M1/M2 polarizasyonunun aktivasyonu ile nükleer faktör kB (NF-kB), growth faktör gibi kemokinlerin ve Ang II, tromboksan, endotelin-1 gibi vazokonstrikrif maddelerin salınımı uyarılmaktadır (253-255). Normal düzeyde plazmadaki serbest oksijen radikallerini (ROS) temizleyerek antioksidan bir etki gösterirken yüksek düzeydeki ürik asit ERK/p38 yoluyla ROS lerinin artışına neden olur. Net olarak hiperüriseminin inflamatuvar sistemi tetiklediği ve bu durumun farklı yollar üzerinden obezite, metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (254,256-262).

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde obez hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ürik asit düzeyini anlamlı düzeyde artmış saptadık. En yüksek ürik asit düzeyi ise obeziteye NAYKH eşlik eden grupta saptandı. Bu sonuçla; yüksek ürik asit düzeyi, obez çocukların tetiklenen artmış inflamasyon ve ilişkili NAYKH gibi kronik hastalıkları için erken uyarıcı bir belirteç olarak kabul edilebilir. Yüksek ürik asiti düzeyi hızlanan

inflamasyonun bir göstergesi olup obez çocuklarda tedavi için tehlike çanlarının çaldığını gösterebilir.

Obez hastalardaki visseral yağ birikimi serbest yağ asitlerinin karaciğere alımını arttırarak trigliserit sentezini uyarmaktadır. Obezite ve metabolik sendrom patogenezi ile bu şekilde ilişkilendirilmektedir. Obezite ve trigliserit düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılmış çocuk ve erişkin çalışmaları bulunmaktadır (263-266).

Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak obez hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında trigliserit düzeyleri bakımından pozitif ilişki saptadık. Trigliserit düzeyleri de ürik asit düzeyi gibi NAYKH olan obez hasta grubunda en yüksekti. Hipertrigliseridemi obez hastalarda NAYKH, metabolik sendrom ve sonunda tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkili görülmektedir. Obez çocukların erken tedavisi için yüksek trigliserit düzeyi uyarıcı olup, ortaya çıkacak ilişkili kronik hastalıkların gelişmesini engelleyebilir.

İnsülin adipoz dokuda serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu sağlar. Ek olarak miRNA sinyalizasyonu ile lipoprotein sentezi, lipolizi ve revers kolesterol transportunu da düzenler. Böylece karaciğer ve yağ dokusu başta olmak üzere tüm dokularda lipitlerin kullanılması ve depolanması için insülin anahtar rol oynamaktadır (267,268). Obez hastalarda yüksek glukoz düzeyi ile insülin daha fazla uyarılmakta ve metabolik sendromla ilişkili insülin rezistansı gelişmektedir. Artmış insülin uyarısı ile lipit döngüsü bozulur. Trigliseritlerden zengin lipoproteinlerin lipolizi azalır ve sonuç olarak kan trigliserit düzeyi artar. Kolesterol ester ve reverse kolesterol transportu da bozularak LDL düzeyi artarken HDL düzeyi azalmaktadır. Obez hastalarda lipit profili ve döngüsü ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır (263). Medrano ve arkadaşlarının 2020 yılında 115 obez çocuk ile yaptığı çalışmada da trigliserit ve LDL düzeyleri yüksek saptanırken HDL düzeyi düşük bulunmuştur (269). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez hasta grubunda HDL düzeyini düşük, LDL düzeyini yüksek olarak saptadık.

Obez hastalarda NAYKH ile ilişkili ve ilişkisiz olarak ALT düzeyi yüksek bulunmaktadır (270-273). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubun ALT düzeyi en düşük, NAYKH olmayan grupta orta değerde, NAYKH olan grupta ise en yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuç ile obez hastalarda ALT düzeyinin

artması NAYKH tanısı konulmadan önce başlamaktadır. Obez hastalarda devam eden subklinik inflamasyonun sonucu olarak NAYKH geliştiğinde daha da yüksek ALT düzeyleri görülmektedir. Bu bakış açısıyla obez hastalarda NAYKH taramasında ALT düzeyinin takibi çok önemlidir.

## **5.2 SONUÇ**

Obezitenin tetiklediği subklinik inflamasyon ile gelişen insülin rezistansı, NAYKH, metabolik sendrom ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar erişkin dönemde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çocukluk çağı obezitesi erişkin dönemde de artarak devam eder. Bu nedenle çocukluk çağı obezitesinde kronik hastalığa gidişi gösteren inflamatuvar belirteçleri erken saptamak çok önemlidir.

- Doğum ağırlığının yüksek olması çocukluk çağı obezitesini öngören bir belirteç olabilir.
- Obez grubun sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil, trombosit düzeylerini yüksek saptadık. Bu hücreler adipoz doku göçü sonrası inflamasyonu tetiklemektedir.
- İnflamasyon belirteçleri olarak araştırdığımız NLO, TLO ve SII'ni obez grupta anlamlı olarak daha yüksek bulurken, LMO'nı düşük saptadık. Bu belirteçleri kullanarak pediatrik obez hastalarımızda inflamasyon düzeyini saptayabiliriz.
- Yüksek düzeyde olduğunda proinflamatuvar etkisi ortaya çıkan ürik asitin, obez hastalarda gelişen subklinik inflamasyon ve yol açtığı hastalıklarda önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.
- Obez hastalarda lipit döngüsündeki bozulmanın sonucu olarak trigliserit ve LDL düzeyinde artış, HDL düzeyinde azalma obez hastalarda inflamasyonun tetiklendiğini göstermektedir.
- Karaciğer enzimlerinden özellikle ALT'nin yükselmesi NAYKH'na ilerleyen inflamasyonun ilk belirteci olabilir.

Obez çocuklarda araştırdığımız NLO, TLO, LMO, SII gibi inflamatuvar belirteçlerin ve ürik asit yüksekliği, hipertrigliseridemi, LDL yüksekliği, HDL

düşüklüğü gibi biyokimyasal sonuçların beraber ve dikkatli değerlendirilmesinin erken dönemde çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu belirteçler obezitenin tetiklediği inflamasyon ve ilişkili kronik hastalıklara gidişte ipucu olmaktadır. Bu ipuçlarını değerlendirerek erken obezite tedavisi ile kronik ölümcül hastalıklara yol açan inflamasyonu durdurabiliriz.



---

## Kaynaklar

---

- 1) “Noncommunicable Diseases”. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity>
- 2) C. Marginean, L E. Melit, D V Ghiga. Early inflammatory status related to pediatric obesity. *Frontiers in Pediatrics*. 2019.(7) 241. doi: 10.3389/fped.2019.00241
- 3) Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci (Lond)* 1983;65(6):645- 652.
- 4) Ferrante AW. Obesity –induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med*. (2007) 262: 408-14. Doi: 10.1111/j. 1365-2796.2007.01852.x
- 5) Mihmanli I, Kantarci F, Yilmaz MH, Gurses B, Selcuk D, Ogut G, et al. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *J Clin Ultrasound* 2005;33(3):95-99.
- 6) N. Arslan, B. Makay. Mean platelet volume in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010. 23(8):807-13. Doi: 10.1515/jpem.2010.130.
- 7) Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*. 2016;15;7(1):66-75.
- 8) Adler BJ, Green DE, Pagnotti GM, Chan ME, Rubin CT. High fat diet rapidly suppresses B lymphopoiesis by disrupting the supportive capacity of the bone marrow niche. *PLoS One*. 2014;4;9(3):e90639.
- 9) Suárez-Cuenca JA, Ruíz-Hernández AS, Mendoza-Castañeda AA, Domínguez-Pérez GA, Hernández-Patricio A, Vera-Gómez E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with pro-inflammatory mediators, visceral adiposity and carotid intima-media thickness in population with obesity. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):e13085.

- 10) Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM, Ortega RM, Delgado-Losada ML, López-Parra AM, Aparicio A, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with abdominal obesity and healthy eating index in a representative older spanish population. *Nutrients*. 2020; 23;12(3):855.
- 11) Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol*. 2017;315:18- 26.
- 12) León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A, et al. [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir*. 2015;83(6):543-51.
- 13) Sudhakar M, Silambanan S, Chandran AS, Prabhakaran AA, Ramakrishnan R. C-Reactive Protein (CRP) and leptin receptor in obesity: binding of monomeric CRP to leptin receptor. *Front Immunol*. 2018;9:1167.
- 14) Li M, Xu C, Shi J, Ding J, Wan X, Chen D, et al. Fatty acids promote fatty liver disease via the dysregulation of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/hydrogen sulfide pathway. *Gut*. 2018;67(12):2169-80.
- 15) Gürbüz M, Is Obesity a Risk Factor in COVID-19 Pandemic? *Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences* · September 2020
- 16) Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20173459
- 17) Deurenberg, Weststrate, ve Seidell, “Body Mass Index as a Measure of Body Fatness”. *Br J Nutr*. 1991 Mar;65(2):105-14.
- 18) Okorodudu D, Jumeau M, Montori VM, Romero-Corral A, Somers V, Erwin P, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*. 2010;34(5):791-9.



- 19) Wyatt, Winters, ve Dubbert, “Overweight and Obesity”. Am J Med Sci. 2006 Apr;331(4):166-74.
- 20) Tinggaard vd., “The 2014 Danish References from Birth to 20 Years for Height, Weight and Body Mass Index”. Acta Paediatr. 2014 Feb;103(2):214-24.
- 21) Cole vd., “Establishing a Standard Definition for Child Overweight and Obesity Worldwide”. BMJ. 2000 May 6;320(7244):1240-3.
- 22) de Onis vd., “Development of a WHO Growth Reference for School-Aged Children and Adolescents”. September 2007
- 23) Kuczmarski vd., “CDC Growth Charts”. Adv Data. 2000 Jun 8;(314):1-27.
- 24) Youfa Wang, Tim Lobstein, Worldwide trends in childhood overweight and obesity Int J Pediatr Obes. 2006;1(1):11-25.
- 25) Çalışkan A, Atak N, Çocukluk Çağı Obezitesine Genel Bir Bakış TAF Prev Med Bull 2013;12(5):571-582
- 26) <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
- 27) Barlow ve Expert Committee, “Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity”. Pediatrics. 2007 Dec;120 Suppl 4:S164-92.
- 28) OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019
- 29) Neyzi vd., “Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children”.
- 30) Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics, no. 314, Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2000.
- 31) Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, et al. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. Circulation 1999; 99:541.

- 32) Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:12.
- 33) Hirschler V, Aranda C, Calcagno Mde L, et al. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:740.
- 34) Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439.
- 35) Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr* 2005; 146:482.
- 36) Campanozzi A, Dabbas M, Ruiz JC, et al. Evaluation of lean body mass in obese children. *Eur J Pediatr* 2008; 167:533.
- 37) Watts K, Naylor LH, Davis EA, et al. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38:439.
- 38) Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community. Monograph Series No 53, World Health Organization, Geneva 1966.
- 39) Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2540.
- 40) Syme C, Abrahamowicz M, Leonard GT, et al. Intra-abdominal adiposity and individual components of the metabolic syndrome in adolescence: sex differences and underlying mechanisms. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:453.
- 41) Taksali SE, Caprio S, Dziura J, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008; 57:367.

- 42) K. S. Park vd., “Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area”, J. Diabetes Complications, c. 30, sy 2, ss. 343-349, Mar. 2016.
- 43) R. de Cleva, “Body Composition Evaluation in Severe Obesity: A Critical Review”, Adv. Obes. Weight Manag. Control, c. 4, sy 6, Tem. 2016.
- 44) Linda B Houtkooper, Timothy G Lohman, Scott B Going, and Wanda H Howell, Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity 2019.
- 45) Fields DA, Higgins PB, Radley D. Air-displacement plethysmography: here to stay. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8:624.
- 46) Chen LW, Tint MT, Fortier MV, et al. Body composition measurement in young children using quantitative magnetic resonance: a comparison with air displacement plethysmography. Pediatr Obes 2018; 13:365.
- 47) The GBD 2015 Obesity Collaborators, “Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years”, N. Engl. J. Med., c. 377, sy 1, ss. 13- 27, Tem. 2017.
- 48) NCD-RisC (Lancet op cit), and UNICEF population estimates.
- 49) “Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014 - PubMed”.
- 50) European Congress on Obesity (2018). <https://eco2018.easo.org/eco-highlights/>
- 51) TÜİK,Türkiye Sağlık Araştırması 2016-2019
- 52) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>
- 53) güngör koyuncuoğlu Neslihan, yurdakök pediatri. 2017.
- 54) Poskitt A. The fat child. In: Brook’s Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell Scientific Publications.Brook CGD, Clayton P, Brown R (Eds.) 3nd Ed., Oxford. 1995; 3: 210-233.
- 55) Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003(1): 487-505.

- 56) Trowbridge FL, Sofka D, Holt K. et al. Management of child and adolescent obesity: Study design and practitioner characteristics. *Pediatrics* 2002; 110(1pt 2): 205-209.
- 57) K. Silventoinen, B. Rokholm, J. Kaprio, and T. I. A. Sørensen, "The genetic and environmental influences on childhood obesity: A systematic review of twin and adoption studies," *Int. J. Obes.*, vol. 34, no. 1, pp. 29–40, 2010.
- 58) V. Paracchini, P. Pedotti, and E. Taioli, "Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 162, no. 2, pp. 101–114, 2005.
- 59) D. Milani, M. Cerutti, L. Pezzani, P. Maffei, G. Milan, and S. Esposito, "Syndromic obesity: clinical implications of a correct diagnosis," *Ital. J. Pediatr.*, vol. 40, no. 33, pp. 1–5, 2014.
- 60) R. C. Whitaker and W. H. Dietz, "Role of the prenatal environment in the development," *J. Pediatr.*, vol. 132, no. 5, pp. 9–16, 1998.
- 61) Okul Öncesi Dönemde Obezite, Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729 Şubat 2008
- 62) C. Tuna, Z. Şıklar, R. Ünsal, and Y. Dallar, "Obez Çocuklarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi," *T Klin Pediatr.*, vol. 12, pp. 169–175, 2003.
- 63) Han JC, Kimm SYS. Childhood Obesity-2010: Progress and Challenges. *Lancet* 2010; 375:1737-1748.
- 64) Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351:173.
- 65) C. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit, and K. M. Flegal, "Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 307, no. 5, pp. 483–490, 2012.

- 66) J. A. O'Dea, "Gender, ethnicity, culture and social class influences on childhood obesity among Australian schoolchildren: Implications for treatment, prevention and community education," *Heal. Soc. Care Community*, vol. 16, 67 no. 3, pp. 282-290, 2008.
- 67) M. Anamur and S. Bodur, "Konya İl Merkezindeki Ergenlik Öncesi ve Ergen Çocuklarda Aşırı Ağırlık ve Şişmanlık Durumunun Demografik Özelliklerle İlişkisi," *Genel Tıp Derg*, vol. 17, no. 1, pp. 1-7, 2007.
- 68) İ. Metinoğlu, S. Pekol, and Y. Metinoğlu, "Prevalence of Obesity in Students in the Age Group of 10-12 Years in Kastamonu and the Effective Factors," *Acıbadem Univ. J. Heal. Sci.*, vol. 3, no. 2, pp. 117-123, 2012.
- 69) C. Dündar and H. Oz, "Obesity-Related Factors in Turkish School Children," *Cient. World J.*, vol. 2012
- 70) H. Sağlam and Ö. Taimr, "Prevalence and Correlates of Obesity in Schoolchildren from the City of Bursa, Turkey," *J. Turkish Pediatr. Endocrinol. Diabetes Soc.*, vol. 1, no. 2, pp. 80-88, 2008.
- 71) <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
- 72) Çınar S. Farklı sosyoekonomik düzeylerdeki 7-14 yaş grubundaki çocuklarda obezitenin incelenmesi. T.C. Hacettepe Üniversitesi; 2013;
- 73) Laura Barriuso, Estrella Miqueleiz, Romana Albaladejo, Rosa Villanueva, Juana M. Santos, and Enrique Regidor. Socioeconomic position and childhood-adolescent weight status in rich countries: a systematic review, 1990-2013. *BMC Pediatr.* 2015; 15: 129.
- 74) Stamatakis E, Primatesta P, Chinn S, Rona R, Falaschetti E. Overweight and obesity trends from 1974 to 2003 in English children: what is the role of socioeconomic factors? *Arch Dis Child.* 2005; 90:999-1004
- 75) Vieweg VR, Johnston CH, Lanier JO, Fernandez A, Pandurangi AK. Correlation between high risk obesity groups and low socioeconomic status in school children. *South Med J.* 2007; 100:8-13.

- 76) Jackson RT, Rashed M, Saad-Eldin R. Rural urban differences in weight, body image, and dieting behavior among adolescent Egyptian schoolgirls. *Int J Food Sci Nutr.* 2003; 54:1—11.
- 77) Khader Y, Irshaidat O, Khasawneh M, Amarin Z, Alomari M, Batieha A. Overweight and obesity among school children in Jordan: prevalence and associated factors. *Matern Child Health J.* 2009; 13: 424-431.
- 78) Lazzeri G, Rossi S, Pammolli A, Pilato V, Pozzi T, Giacchi MV. Underweight and overweight among children and adolescents in Tuscany (Italy). Prevalence and short-term trends. *J Prev Med Hyg* 2008; 49:13-21
- 79) Mehan M, Surabhi S, Solanki G. Risk factor profile of non-communicable diseases among midlde income (18-65 years) free-living urban population of India. *Ann Saudi Med.* 2006; 26:169-176.
- 80) Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1:11-25.
- 81) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- 82) Peker I, Çiloğlu F, Buruk I, Bulca Z (2000) Egzersiz Biyokimyası ve Obezite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.83- 97.
- 83) P Cinaz, A Bideci, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu (Ed.), *Pediatric Endokrinoloji*,1.Basım, *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1. 2003; 487– 505.
- 84) J. L. Baker, K. F. Michaelsen, and K. M. Rasmussen, “Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, pp. 1579–88, 2004.
- 85) K. E. N. K. Ong and R. J. F. Loos, “Rapid infancy weight gain and subsequent obesity : Systematic reviews and hopeful suggestions,” *Acta Pediatr.*, vol. 95, no. March, pp. 904–908, 2006.
- 86) Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1084.

- 87) DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5- year-old children. *Pediatrics* 2013; 132:413.
- 88) S. Ergül and A. Kalkim, "A Major Chronic Disease : Obesity in Childhood and Adolescence," *TAF Prev. Med. Bull.*, vol. 10, no. 2, pp. 223–230, 2011.
- 89) Maffeis C, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *International Journal of Obesity*. 2000; 24:75-80.
- 90) E. Menteş, B. Menteş, and K. Karacabey, "Adölesan dönemde obezite ve egzersiz," *Uluslararası İnsan Bilim. Derg.*, vol. 8, no. 2, pp. 963–977, 2011.
- 91) Altay ĞS. Obezite tedavisinde diyetin özellikleri. V. Ulusal Pediartik Endokrinoloji Kongresi Bildiri Kitabı, V. Ulusal Pediartik Endokrinoloji Kongresi. 9-11 Ekim Ğstanbul, 2000; 64-7
- 92) Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75:807.
- 93) Heilmann A, Rouxel P, Fitzsimons E, et al. Longitudinal associations between television in the bedroom and body fatness in a UK cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41:1503.
- 94) Ludwig DS, Gortmaker SL. Programming obesity in childhood. *Lancet* 2004; 364:226.
- 95) Lipsky LM, Iannotti RJ. Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 Health Behaviour in School- aged Children Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:465.
- 96) Viner RM, Cole TJ. Television viewing in early childhood predicts adult body mass index. *J Pediatr*. 2005;147(4):429-35.
- 97) Kar SS, Dube R, Kar SS. Childhood obesity-an insight into preventive strategies. *Avicenna J Med*. 2014;4:88-93.
- 98) Jiang F, Zhu S, Yan C, et al. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr* 2009; 154:814.

- 99) Anderson SE, Andridge R, Whitaker RC. Bedtime in Preschool-Aged Children and Risk for Adolescent Obesity. *J Pediatr* 2016; 176:17.].
- 100) Spiegel K, Leproult R, Baleriaux M, Copinschi G, Penev P, Van Cauter E. Leptin Levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol and thyropin. *JCEM* 2004;89(11):5762-5771.
- 101) İ. Prof, “Obezitenin Psikiyatrik Yönü,” İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, no. 62, pp. 341–348, 2008.
- 102) Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: EkGı A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999; 441- 50
- 103) Kleigman R., Gahagan S. Chapter 47, Overweight and Obesity. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Volume 1, Edition 20, 2016; 307-316.
- 104) Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes(Lond)* 2015.
- 105) Önal Z, Adal E, Çocukluk Çağında Obezite Okmeydanı Tıp Dergisi 30(Ek sayı 1):39-44, 2014
- 106) Aktaş ve ark. Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin doi: 10.5505/abantmedj.2013.97269
- 107) Babaoğlu K, Hatun Ş, Çocukluk Çağında Obezite sted 2002
- 108) Woolford SJ, Sidell M, Li X, et al. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* 2021.
- 109) Farooqi S, O’Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2006; 27:710- 18
- 110) Kumar S, Kelly AS, editors. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*; 2017: Elsevier.
- 111) Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(14):1307-17.



- 112) Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177.
- 113) William Javier Morales Camacho, Jorge Mario Molina Díaz, Sandra Plata Ortiz, Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Nov; 35(8):e3203. doi: 10.1002/dmrr.3203.Epub 2019 Jul 25.
- 114) A. J. Orzano and J. G. Scott, “Diagnosis and treatment of obesity in adults: An applied evidence-based review,” *J. Am. Board Fam. Pract.*, vol. 17, no. 5, pp. 359–369, 2004.
- 115) Early Childhood Obesity Prevention Policies. Institute of Medicine (IOM). Washington, DC: The National Academies Press, 2011
- 116) Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):709-757.
- 117) Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1041-1051.
- 118) Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-7.
- 119) Hill J, Rogers J. Food intake and eating behaviour in humans. In: Kopelman P, Stock M, editors. *Clinical Obesity*. Blackwell Science Ltd, 1998; 86-111.
- 120) Khan LK, Sobush K, Keener D, et al. Recommended community strategies and measurements to prevent obesity in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(Rr7):1-26.
- 121) M. Altman and D. E. Wilfley, “Evidence Update on the Treatment of Overweight and Obesity in Children and Adolescents,” *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.*, vol. 44, no. 4, pp. 521–537, 2015.

- 122) Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):763-775.
- 123) Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, et al. *Klinik Obezite. Karakter Color Matbaası*, 2000;
- 124) Yücecan S. Şişmanlık, ağırlık kaybı ve kontrolüne yönelik diyet önerileri Obezite eğitim kursu 22. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 2004;
- 125) S. K. Kumanyika, M. C. Whitt-Glover, and D. Haire-Joshu, “What works for obesity prevention and treatment in black Americans? Research directions,” *Obes. Rev.*, vol. 15, no. October, pp. 204–212, 2014.
- 126) M. Akman, S. Tüzün, and P. Ünalın, “Adolesanlarda Sağlıklı Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumu,” *Nobel Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 24–29, 2012.
- 127) J. Mota et al., “Relationships between physical activity, obesity and meal frequency in adolescents,” *Ann. Hum. Biol.*, vol. 35, no. 1, pp. 1–10, 2008.
- 128) Trandafir LM, Temneanu OR. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *J Med Life.* 2016 Oct-Dec;9(4):386-391.
- 129) I. Ara et al., “Influence of extracurricular sport activities on body composition and physical fitness in boys: A 3-year longitudinal study,” *Int. J. Obes.*, vol. 30, no. 7, pp. 1062–1071, 2006.
- 130) Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:331-344.
- 131) Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: a systematic review. *Drugs.* 2018 Dec;78(18):1887-1901.
- 132) Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12–17 years. *J Pediatr.* 2017;181:146-153

- 133) Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319.
- 134) Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al.: The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140908.
- 135) Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al.: Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118(4): 1388–93.
- 136) Cholanckeril G, Ahmed A: Alcoholic Liver Disease Replaces Hepatitis C Virus Infection as the Leading Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(8): 1356–8.
- 137) Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al.: The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009; 58(11): 1538–44.
- 138) Vittorio ve Lavine, “Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease”. *F1000Research* 2020, 9(F1000 Faculty Rev):377
- 139) Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43:617.
- 140) Temple vd., “A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence”. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 15;17(6):947.
- 141) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al.: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328–57.
- 142) Copaci I, Micu L, Voiculescu M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15:363-73.

- 143) Yang S, Zhu H, Li Y. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378:259-68.
- 144) Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40:185-94.
- 145) Leclercq I, Farrell G, Field J. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105:1067-75.
- 146) Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35:898-904.
- 147) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1221-1231.
- 148) Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al.: Heritability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2009; 136(5): 1585–92.
- 149) Zhu L, Baker SS, Gill C, et al.: Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013; 57(2): 601–9.
- 150) Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al.: Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019; 157(4): 1109–22.
- 151) Bertrando S, Vajro P: NAFLD at the interface of the mother-infant dyad. *Curr Pharm Des*. 2020; 26(10): 1119–1125.
- 152) Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al.: The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 4462.
- 153) Vittorio ve Lavine, “Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease”. *F1000Research* 2020, 9(F1000 Faculty Rev):377

- 154) Neuschwander-Tetri BA, Cadwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of a AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003; 37: 1202-1219.
- 155) Gören B, Fen T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2005; 25: 841-850.
- 156) Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alkoholic steatohepatitis. *Clin Biochem*. 2007; 40: 776-780.
- 157) Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology*. 1996; 111: 1645-1653.
- 158) Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1497-1502.
- 159) Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr*. 2000; 136: 734-738.
- 160) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2485-2490.
- 161) Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54 (5):700-13.
- 162) Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, et al. ESPGHAN Hepatology Committee. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):408–420.
- 163) Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alkoholic fatty liver disease: recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078–8093. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8078

- 164) Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn DM. Update on pathogenesis, diagnostics and therapy of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(1):11–21. doi:10.5114/ceh.2019.83152
- 165) Walenbergh SM, Houben T, Hendrikx T, et al. Plasma cathepsin D levels: a novel tool to predict pediatric hepatic inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):462–470. doi:10.1038/ajg.2015.29
- 166) Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V. Correlation of serum TNF- $\alpha$  levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(6):954–960.
- 167) Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Tarasow E, Wojtkowska M, Bialokoz-Kalinowska I, Lebensztejn DM. Predictive role of interleukin-18 in liver steatosis in obese children. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:3870454
- 168) Braun HA, Faasse SA, Vos MB. Advances in pediatric fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):949–968. doi:10.1016/j.gtc.2018.07.016
- 169) Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):190-5.
- 170) Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(5):447–461
- 171) Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138:1357.
- 172) Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, et al. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J Pediatr* 2014; 164:707.
- 173) Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:1712-1723.

- 174) Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:11–12. 1553-1561.
- 175) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297–2307
- 176) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. NASH CRN Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–1685.
- 177) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659– 1668.
- 178) Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):3777–3785.
- 179) Miller ER, III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37–46.
- 180) Klein EA, Thompson IM, Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA.* 2011;306(14):1549–1556.
- 181) Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child.* 2011;96(4):350–353
- 182) Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):740–743.

- 183) Beamish AJ, Reinehr T. Should bariatric surgery be performed in adolescents? *Eur J Endocrinol* 2017;176:D1–15.
- 184) Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN hepatology Committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:550–61.
- 185) Spitzer JA, Kovach AG, Rosell S, Sandor P, Spitzer JJ, Storck R. Influence of endotoxin on adipose tissue metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 1972; 33:337-44.
- 186) Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41:971-8.
- 187) Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. (2008) 49:1894–903. doi: 10.1194/jlr.M800132-JLR200
- 188) Trellakis S, Rydleuskaya A, Fischer C, Canbay A, Tagay S, Scherag A, et al. Low adiponectin, high levels of apoptosis and increased peripheral blood neutrophil activity in healthy obese subjects. *Obes Facts*. (2012) 5:305–18. doi: 10.1159/000339452
- 189) Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women. *Reprod Sci*. (2010) 17:116–24. doi: 10.1177/1933719109348252
- 190) Dixon JB, O'Brien PE. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. *Obes Surg*. (2006) 16:251–7
- 191) Vargas R, Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, Durán A, Valero N, et al. Increased C-reactive protein and decreased Interleukin-2 content in serum from obese individuals with or without insulin resistance: associations with leukocyte count and insulin and adiponectin content. *Diabetes Metab Syndr*. (2016) 10 (1 Suppl. 1):S34–41. doi: 10.1016/j.dsx.2015. 09.007



- 192) Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal.* (2013) 27:72–6. doi: 10.1002/jcla.21564
- 193) Keskin Kurt R, Okyay AG, Hakverdi AU, Gungoren A, Dolapcioglu KS, Karateke A, et al. The effect of obesity on inflammatory markers in patients with PCOS: a BMI-matched case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* (2014) 290:315–9.
- 194) Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed.* (2014) 26:231–3. doi: 10.5455/msm.2014.231-233
- 195) Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* (2014) 106:dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124
- 196) Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* (2012) 5:2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2
- 197) Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.
- 198) Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50:509-519.
- 199) Coban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981-982.
- 200) Coban E, Yılmaz A, Sarı R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007;18:212-216.

- 201) Toplak H, Wascher TC. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994;24:778-780.
- 202) Şaşkın H, Düzyol Ç, Özcan KS, Aksoy R, Idiz M. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is associated with early morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. (2015) 18:E255–62. doi: 10.1532/hsf.1341
- 203) Tagawa T, Anraku M, Morodomi Y, Takenaka T, Okamoto T, Takenoyama M, et al. Clinical role of a new prognostic score using platelet-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Dis*. (2015) 7:1898–906. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.15
- 204) Emir S, Aydın M, Can G, Bali I, Yildirim O, Öznur M, et al. Comparison of colorectal neoplastic polyps and adenocarcinoma with regard to NLR and PLR. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2015) 19:3613–8.
- 205) Sahin F, Yildiz P. Serum platelet, MPV, PCT and PDW values, neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in lung cancer diagnosis. *Eur Respir J*. (2015) 46 (Suppl. 59):PA4279. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4279
- 206) Çakiroğlu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest*. (2016) 39:899–907. doi: 10.1007/s40618-016-0446-4
- 207) Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. (2015) 26:680–1. doi: 10.3109/09537104.2014.979340
- 208) Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 91:181-4.

- 209) Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery*. 2008; 143:658-66.
- 210) Merekoulis G, Alexopoulos EC, Belezos T, Panagiotopoulou E, Jelastopulu DM. Lymphocyte to monocyte ratio as a screening tool for influenza. *PLoS Curr*. 2010; 2:115.
- 211) Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014; 20:6212-22.
- 212) Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20:1300
- 213) Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):496–506.
- 214) Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93(446):26–33.
- 215) Tam CH, Wang Y, Luan J, Lee HM, Luk AO, Tutino GE, Tong PC, Ko GT, Ozaki R, Tam WH, et al. Non-linear relationship between birthweight and cardiometabolic risk factors in Chinese adolescents and adults. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(2):220–5.
- 216) Zou Z, Yang Z, Wang X, Gao D, Dong Y, Ma J, Ma Y Association of high birth weight with overweight and obesity in Chinese students aged 6-18 years: a national, cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2019
- 217) Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT, et al. High birth weight and obesity--a vicious circle across generations. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Oct;36(10):1320-4.

- 218) Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *J.Pediatr Obes.* 2015 Apr;10(2):77-83.
- 219) Yang Z, Bin Dong, Yi Song, et all. Association between birth weight and risk of abdominal obesity in children and adolescents: a school-based epidemiology survey in China *BMC Public Health.* 2020 Nov 10;20(1):1686.
- 220) Ayonrinde OT, Olynyk JK, Marsh JA, et all. Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan;30(1):163-71.
- 221) Álvaro González-Domínguez, Francisco M. Visiedo-García, Jesús Domínguez-Riscart, Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome *J Mol Sci.* 2020 Aug 1;21(15):5529.
- 222) L. Zhao, X. Zhang, Y. Shen, et all. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis 2015 Dec;16(12):1081-93.
- 223) Karen G Nead 1, Jill S Halterman, Jeffrey M Kaczorowski Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency, *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):104-8.
- 224) Ana C Cepeda-Lopez, Saskia Jm Osendarp, Alida Melse-Boonstra, Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93(5):975-83.
- 225) Crivelli M, Wyss K, Grize L, Are overweight and obesity in children risk factors for anemia in early childhood? Results from a national nutrition survey in Tajikistan 2018 *Int J Public Health.* 2018 May;63(4):491-499.
- 226) Wenzel, B.; Stults, H.; Mayer, J. Hypoferræmia in Obese Adolescents. *Lancet* 1962, 280, 327–328.)
- 227) Johanna C Purdy, Joseph J Shatzel The hematologic consequences of obesity 2020 doi.org/10.1111/ejh.13560

- 228) Jennifer Vuong, Yuelin Qiu, Myanh La, et. all Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values?" Am J Hematol 2014 Jul;89(7):671-7. Epub 2014 Apr 26.
- 229) Marieka A. Helou, MD, India Sisler, MD, Yi Ning, MD, MPH, ScD, Hongjie Liu, Is Obesity Alone Associated with Increased Blood Cell Counts in Otherwise Healthy Children? PhD Blood (2011) 118 (21): 3135.
- 230) Ayşe Anık, Elif Çelik, Ahmet Anık The Relation of Complete Blood Count Parameters with Metabolic and Clinical Parameters in Overweight and Obese Children J Pediatr Res 2021;8(2):161-170
- 231) Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest 2005;115: 3378-84.
- 232) Ranucci M, Aloisio T, Di Dedda U Platelet reactivity in overweight and obese patients undergoing cardiac surgery Platelets. 2019;30(5):608-614. doi: 10.1080/09537104.2018.1492108
- 233) Ball S, Arevalo M, Wongsangsak S Implications of mean platelet volume in health and disease: A large population study on data from National Health and Nutrition Examination Survey Thromb Res. 2019 Mar;175:90-94. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.011.
- 234) Emeksiz HC Obez Prepubertal Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi 2017 | Akdeniz Medical Journal · doi:10.17954/amj.2018.104.
- 235) Özsu E, Yazıcıoğlu B. Relationship between obesity and platelet indices in children. Cukurova Med J 2018; 43:30-5.
- 236) Lolmède K, Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bouloumié A. Immune cells in adipose tissue: key players in metabolic disorders. Diabetes Metab. (2011) 37:283–90. doi: 10.1016/j.diabet.2011.03.002
- 237) Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. Diabetologia. (2012) 55:2583–92. doi: 10.1007/s00125-012-2607-0

- 238) Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the Activation and Regulation of Innate and Adaptive Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11:519–531. doi: 10.1038/nri3024
- 239) Abraham S.N., St John A.L. Mast Cell-Orchestrated Immunity to Pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10:440–452. doi: 10.1038/nri2782
- 240) Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):297-302. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02639.x.
- 241) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* (2006) 6:772–83. doi: 10.1038/nri1937
- 242) Friedrich K, Sommer M, Strobel S, Thrum S, Blüher M, Wagner U, et al. Perturbation of the monocyte compartment in human obesity. *Front Immunol.* 2019;8;10:1874.
- 243) Ioana Țaranu, Cecilia Lazea, Victoria Creț, Nicoleta Răcățăianu, Mihaela Iancu, Sorana D Bolboacă Inflammation-Related Markers and Thyroid Function Measures in Pediatric Patients: Is the Grade of Obesity Relevant? *Diagnostics (Basel)* 2021 Mar 9;11(3):485. doi: 10.3390/diagnostics11030485
- 244) Canan Eren, Serpil Cecen The relationship between childhood obesity with inflammatory mediators *J Pak Med Assoc.* 2020 Oct;70(10):1737-1741. doi: 10.5455/JPMA.27772.
- 245) Subhanudh Thavaraputta, Jeff A Dennis, Somedeb Ball, Passisd Laoveeravat, Kenneth Nugent Relation of hematologic inflammatory markers and obesity in otherwise healthy participants in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2016 *proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020 Aug 27;34(1):17-21. doi: 10.1080/08998280.2020.1799482.

- 246) Nurshad Ali, Rasheda Perveen, Shahnaz Rahman, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults PLoS One. 2018 Nov 1;13(11):e0206850.
- 247) Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998; 47:929–33.: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90346-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90346-8) PMID: 9711987DOI
- 248) William Gustavo Lima, Maria Emília Soares Martins-Santos, Valéria Ernestânia Chaves Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism *Biochimie*. 2015 Sep;116:17-23.
- 249) E. Fabbrini, M. Serafini, I. Colic Baric, S.L. Hazen, S. Klein, Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects, *Diabetes* 63 (2014) 976-981.
- 250) Andrew M. Freeman, Nicholas Pennings Insulin Resistance In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jul 10.
- 251) Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E., and Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78 (11), 6858– 6862. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858
- 252) Sautin, Y. Y., and Johnson, R. J. (2008). Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27 (6), 608– 619. doi: 10.1080/15257770802138558
- 253) Xiao, J., Zhang, X. L., Fu, C., Han, R., Chen, W., Lu, Y., et al. (2015). Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1beta expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int. J. Mol. Med.* 35 (5), 1347–1354. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148

- 254) Johnson, R. J., Bakris, G. L., Borghi, C., Chonchol, M. B., Feldman, D., Lanaspa, M. A., et al. (2018). Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 71 (6), 851– 865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
- 255) Jia, G., Habibi, J., Bostick, B. P., Ma, L., DeMarco, V. G., Aroor, A. R., et al. (2015). Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension* 65 (3), 531–539. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04737
- 256) Xiao, J., Zhang, X. L., Fu, C., Han, R., Chen, W., Lu, Y., et al. (2015). Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 $\beta$  expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int. J. Mol. Med.* 35 (5), 1347–1354. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148
- 257) Lu, J., Sun, M., Wu, X., Yuan, X., Liu, Z., Qu, X., et al. (2019). Urate-lowering therapy alleviates atherosclerosis inflammatory response factors and neointimal lesions in a mouse model of induced carotid atherosclerosis. *FEBS J.* 286 (7), 1346–1359. doi: 10.1111/febs.14768
- 258) Li, Z., Shen, Y., Chen, Y., Zhang, G., Cheng, J., and Wang, W. (2018). High Uric Acid Inhibits Cardiomyocyte Viability Through the ERK/P38 Pathway via Oxidative Stress. *Cell Physiol. Biochem.* 45 (3), 1156–1164. doi: 10.1159/000487356
- 259) Zhi, L., Yuzhang, Z., Tianliang, H., Hisatome, I., Yamamoto, T., and Jidong, C. (2016). High Uric Acid Induces Insulin Resistance in Cardiomyocytes In Vitro and In Vivo. *PloS One* 11 (2), e0147737. doi: 10.1371/journal.pone.0147737
- 260) Maruhashi, T., Hisatome, I., Kihara, Y., and Higashi, Y. (2018). Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis* 278, 226–231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007



- 261) Li, P., Zhang, L., Zhang, M., Zhou, C., and Lin, N. (2016). Uric acid enhances PKC- dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Med.* 37 (4), 989–997. doi: 10.3892/ijmm.2016.2491
- 262) Yan, M., Chen, K., He, L., Li, S., Huang, D., and Li, J. (2018). Uric Acid Induces Cardiomyocyte Apoptosis via Activation of Calpain-1 and Endoplasmic Reticulum Stress. *Cell Physiol. Biochem.* 45 (5), 2122–2135. doi: 10.1159/000488048
- 263) Blanca E Del-Rio-Navarro, Oscar Velazquez-Monroy, Agustin Lara-Esqueda, Rafael Violante-Ortiz, Guillermo Fanghanel, Leopoldo Perez-Sanchez, Arturo Berber Obesity and metabolic risks in children *Arch Med Res.* 2008 Feb;39(2):215-21. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.07.008. Epub 2007 Oct 31
- 264) Cristina Oana Mărginean, Lorena Elena Meliț, Adina Huțanu, Dana Valentina Ghiga, Maria Oana Săsăran The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity *Cytokine.* 2020 Feb;126:154925. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154925. Epub 2019 Nov 20.
- 265) Mo Kyung Jung, Eun-Gyong Yoo Hypertriglyceridemia in Obese Children and Adolescents *J Obes Metab Syndr.* 2018 Sep; 27(3): 143–149.
- 266) Ji-Young Seo, Jae Hyun Kim Validation of surrogate markers for metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor clustering in children and adolescents: A nationwide population-based study *Plos One.* 2017 Oct 19;12(10):e0186050. doi: 10.1371/journal.pone.0186050. eCollection 2017.
- 267) Ümmügülsüm Can Obezitede Lipid Metabolizması İle İlgili Micro RNA'lar *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(2):69-74
- 268) Boudewijn Klop, Jan Willem F Elte, Manuel Castro Cabezas Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets *Nutrients.* 2013 Apr 12;5(4):1218-40. doi: 10.3390/nu5041218.

- 269) María Medrano, Lide Arenaza, Jairo H. Migueles Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity *Pediatr Diabetes*. 2020 Jun;21(4):565-574. doi: 10.1111/pedi.13011.
- 270) Yinkun Yan, Dongqing Hou, Xiaoyuan Zhao et al. Childhood Adiposity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adulthood *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4):e20162738.
- 271) Heather M Patton, Joel E Lavine, Mark L Van Natta, et al. Clinical Correlates of Histopathology in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):1961-1971.e2.
- 272) Magnus J Johansen, Julie Gade, Stefan Stender et al. The Effect of Overweight and Obesity on Liver Biochemical Markers in Children and Adolescents *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Feb 1;105(2):dgz010.
- 273) Corina Hartman, Hedy S Rennert, Gad Rennert et al. Prevalence of elevated liver enzymes and comorbidities in children and adolescents with overweight and obesity *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):985-992.

## EK A. Etik Kurul Onay Formu

### S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.02.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                                                                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Prepubertal Obez Çocuklarda Hepatosteatoz ile Ortalama Trombosit Hacmi, Nötrofil/Lenfosit oranı, Dislipidemi İlişkisinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                        |

|                      |                  |                                                                                                            |
|----------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                    |
|                      | TELEFON          | 216 570 91 90                                                                                              |
|                      | FAKS             | 216 565 55 26                                                                                              |
|                      | E-POSTA          | etik@sbgztepehastanesi.gov.tr                                                                              |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Uzm. Dr. Sibel Hatice ÖZÜMÜT                                          |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI                                         |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | DESTEKLEYİCİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | FAZ 1                                                                 | <input type="checkbox"/> |                                 |                                    |                                |
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | FAZ 2                                                                 | <input type="checkbox"/> |                                 |                                    |                                |
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | FAZ 3                                                                 | <input type="checkbox"/> |                                 |                                    |                                |
| FAZ 4                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
| Gözlemsel ilaç çalışması        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER   | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | İlaç dışı klinik araştırma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | Retrospektif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/>                                   |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | ULUSAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER        | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | TARİHİ                                                                | VERSİYON NUMARASI        | DİLİ                            |                                    |                                |
|                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                       |                          | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |                          | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |                          | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                       |                          | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER | Beige Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Açıklama                                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                              |                          |                                 |                                    |                                |
| DİĞER:                          | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |
| KARAR BİLGİLERİ                 | Karar No: 2021/0069                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tarih: 10.02.2021                                                     |                          |                                 |                                    |                                |
|                                 | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                       |                          |                                 |                                    |                                |

## EK A. Etik Kurul Onay Formu

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)**  
**KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 10.02.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                                                                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Prepubertal Obez Çocuklarda Hepatosteatoz ile Ortalama Trombosit Hacmi, Nötrofil/Lenfosit oranı, Dislipidemi İlişkisinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                        |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |                                                                                                        |

| Unvanı/Adı/Soyadı                 | Uzmanlık Alanı                              | Kurumu                                                                                       | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki       |                                       | Katılım *                             |                                       | İmza |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER         | Tıbbi Farmakoloji                           | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Aytekin OĞUZ            | İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Işıl MARAL              | Halk Sağlığı Anabilim Dalı                  | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Asif Yıldırım           | Üroloji                                     | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Süleyman Daşdağ         | Biyofizik                                   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Derya Büyükkayhan       | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Asiye KANBAY             | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı            | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI     | Tıbbi Patoloji                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu | Aile Hekimliği                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör      | Kadın Hastalıkları ve Doğum                 | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Avukat Mahmut ÇELİK               | Avukat                                      | Çelik Hukuk Bürosu                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Saliha Şahin                      | İşçi                                        |                                                                                              | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |

\*:Toplantıda Bulunma

**Karar:** ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi