



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLARDA SERUM NESFATİN-1, ADİPONEKTİN VE  
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21 SEVİYELERİNİN VÜCUT KİTLE  
İNDEKSLERİNE BAĞLI DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Baran BİNCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

Gaziantep

2021



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLARDA SERUM NESFATİN-1, ADİPONEKTİN VE  
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21 SEVİYELERİNİN VÜCUT KİTLE  
İNDEKSLERİNE BAĞLI DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Baran BİNCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

Gaziantep

2021

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu ve tezin planlanması ve yazım aşamasında etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettim. Bu tez çalışmasından elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



.....

Baran BİNCAN

## TEŞEKKÜR

Araştırmamda ve eğitim hayatımda her zaman destek olan, bilgi ve deneyimlerinden öğretim üyesi kimliğinin yanında kişiliğinden faydalanma şansı bulduğum çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Araştırmanın uygulanmasında destek olan, değerli tavsiyeleri ve bakış açılarıyla yol gösteren Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde emeği geçen, bilgi ve donanımlarından faydalandığım tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Araştırmamda yardımcı olan Çocuk Endokrinoloji Polikliniği hocalarıma ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı personeline teşekkür ederim.

Desteklerinden ve sabırlarından dolayı her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite Tanımı.....	3
2.2. Çocuklarda Obezite.....	4
2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	6
2.4. Obezitenin Etyolojisi.....	7
2.5. Obezite Komplikasyonları.....	8
2.6. Obezite Tedavisi ve Önlemler.....	10
2.7. Nesfatin-1.....	11
2.8. Adiponektin.....	13
2.9. Fibroblast Growth Faktör-21 (FGF-21).....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 Nesfatin-1 (NES) ölçümü.....	19
3.2 Adiponektin ölçümü.....	20
3.3 Fibroblast Growth Faktör 21 ölçümü.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
5.1 Sonuç ve öneriler.....	37
6. KAYNAKLAR.....	39
7. EKLER.....	44
7.1 GAÜN Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izin formu.....	44
7.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Hasta Ve Sağlıklı Çocuklar İçin.....	46
7.3 Araştırmacı Özgeçmişi.....	52

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Vücut Kitle İndeksi'ne göre erişkinlerde az kilolu, normal, fazla kilolu ve obez sınıflandırması.....	4
Tablo 2 Obezite tanımları.....	6
Tablo 3. İnsülin direncini belirleme metodları.....	9
Tablo 4. Obezite komplikasyonları.....	10
Tablo 5. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı.....	23
Tablo 6. VKİ'ye göre cinsiyet dağılımı.....	24
Tablo 7. VKİ'ye göre değişkenlerin dağılımı.....	24
Tablo 8. Değişkenler arasındaki ilişkileri gösteren Pearson korelasyon analizi.....	32



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Nesfatin-1/NUCB2 aminoasit dizisi.....	12
Şekil 2. 244 aminoasitten oluşan adiponektinin moleküler yapısı.....	14
Şekil 3: Fare ve insan FGF-21'in amino asit dizisi karşılaştırması.....	17
Şekil 4. VKİ'ye göre serum FGF21 düzeyleri.....	26
Şekil 5. VKİ'ye göre Serum Nesfatin-1 seviyeleri.....	27
Şekil 6 VKİ'ye göre Serum Adiponektin seviyeleri.....	27

## KISALTMALAR

Acrp 30	Adipocyte Complement-Related Protein-30
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CoA	Koenzim A
Erk/1	Extracellular Signal-Regulated Kinases/1
FGF21	Fibroblast Büyüme Faktörü-21
HDL	High Density Lipoprotein
HMW	High Molecular Weight
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
ICV	Intracerebroventricular İnjection
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor-1
IOTF	International Obesity Task Force
kDa	Kilodalton
LHA	Lateral Hipotalamik Alan
LMW	Low Molecular Weight
MMW	Medium Molecular Weight
MS	Multiple Skleroz
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NCHS	National Center for Health Statistics
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NUCB2	Nükleobindin 2
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PCR	Polymerase Chain Reaction
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PPAR- $\gamma$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$
PVN	Paraventricular Nucleus
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SD	Standart Deviasyon
SDS	Standart Deviasyon Skoru

SON

Supraoptic Nucleus

VKI

Vücut Kitle İndeksi

WHO

World Health Organization



## ÖZET

### ÇOCUKLARDA SERUM NESFATİN-1, ADİPONEKTİN VE FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21 SEVİYELERİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSLERİNE BAĞLI DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Baran BİNCAN

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

.. sayfa, Haziran 2021

Obezite özellikle tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi büyük sağlık sorunlarına yol açan bir olgudur. Vücuttaki yağ oranının fazlalığı olarak tanımlanan obezite sıklıkla insülin direnci, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklara eşlik etmesine rağmen, bu hastalıklarla arasında moleküler düzeydeki bağlantısı tam olarak aydınlatılamamıştır. Çocukluk çağı obezitesi günümüzde büyük bir problem teşkil etmektedir. Obeziteye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar hayatın her döneminde morbidite ve mortaliteyi artırma eğilimindedir.

Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21, yakın zamanda yetişkinlerde obezite ile ilişkili ve insülin direncinin patogenezinde rol oynayan yeni peptitler olarak tanımlanmıştır. Ancak aralarındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır ve obeziteli çocuklarda dolaşımdaki seviyeleri yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle, bu tezin amacı, çocuklarda vücut kitle indekslerine göre serum Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 seviyelerindeki değişimlerinin araştırılması ve sonuçlarımıza göre çocukların vücut kitle indeksi ile biyobelirteç ilişkilerinin birbirleriyle, insülin direnciyle ve diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyonunu belirlemektir.

Bu çalışmaya yaş ve cinsiyet dağılımları benzer olan, vücut kitle indekslerine göre 48 normal kilolu (Grup I), 41 fazla kilolu (Grup II) ve 44 obez (Grup III), olmak üzere toplam 133 çocuk alınmıştır. Tüm deneklerin antropometrik parametreleri, klinik ve laboratuvar verileri toplanmış ve dolaşımdaki Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Deneklerin %62,4'ü kız, %37,6'sı erkek ve yaş ortalamaları  $11,78 \pm 1,3$  (5-17) olarak belirlenmiştir. Buna göre özellikle adolesan çağda kız çocuklarının poliklinik başvurusunun daha fazla olduğu görülmüştür. Çocukların yaş, boy, ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, FGF-21, Adiponektin, insülin, glukoz, HOMA-IR, TG, TKol, LDL ve ALT değerleri VKİ gruplarına istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Çocukların boy SDS,

Nesfatin-1, HDL ve AST değerleri ise VKİ gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak elde edilen bulgular, obezite ile ilişkili insülin direncinde, Nesfatin-1, Adiponektin ve FGF21 moleküllerinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza göre, sonuçlarımızın ileride yapılacak olan çalışmalarla desteklendiğinde ölçtüğümüz belirteçlerin obezitenin tanı ve tedavisinin takibinde kullanılabileceği ve ileride ilaç hedefi olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Vücut kitle İndeksi, Çocukluk çağı obezitesi, Nesfatin-1, Adiponektin, Fibroblast Growth Faktör 21



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ALTERATIONS IN SERUM NESFATIN-1, ADIPONECTIN AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 LEVELS IN CHILDREN DEPENDING ON BODY MASS INDEX

Baran BİNCAN

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Biochemistry

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

.. pages, July 2021

Obesity is a phenomenon that causes major health problems especially type 2 diabetes and metabolic syndrome. Although obesity, which is defined as an excess of body fat, often accompanies insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases, its connection with these diseases at the molecular level has not been fully elucidated. Childhood obesity is a big health issue nowadays. Complications that may occur due to obesity tend to increase morbidity and mortality in every period of lifetime.

Nesfatin-1, adiponectin and fibroblast growth factor 21 were recently identified as novel peptides that are associated with obesity and play a role in the pathogenesis of insulin resistance in adults. However, their relationship has not yet clarified, and their circulating levels in children with obesity have not been adequately studied. Consequently, the aim of this thesis is to investigate the changes in serum nesfatin-1, adiponectin and fibroblast growth factor 21 levels in children according to body mass indexes, and to determine the correlation of children's body mass index and biomarker relationships with each other, insulin resistance and other biochemical parameters according to our results.

A total of 133 children, 48 normal weight (Group I), 41 overweight (Group II), and 44 obese (Group III), according to body mass indexes, whose age and gender distributions were similar, were included in this study. Anthropometric parameters, clinical and laboratory data of all subjects were collected and circulating levels of nesfatin-1, adiponectin and fibroblast growth factor 21 were measured using the ELISA method.

62.4% of the subjects were girls, 37.6% were boys, and their mean age was  $11.78 \pm 1.3$  (5-17). According to this, it was observed that the outpatient clinic applications of girls were

higher, especially in adolescence. Statistically significant differences were observed in children's age, height, height SD score weight, weight SD score, BMI, FGF21, adiponectin, insulin, glucose, HOMA-IR, triglyceride, total cholesterol, LDL and ALT values according to BMI groups ( $p < 0,05$ ). No statistically significant difference was observed in the children's height SD score, nesfatin-1, HDL and AST values according to BMI groups ( $p > 0,05$ ). In conclusion, the findings show that nesfatin-1, adiponectin and fibroblast growth factor-21 molecules have an important role in obesity-related insulin resistance. According to our study, when our results are supported by future studies, it is possible that the markers we measure can be used in the follow-up of the diagnosis and treatment of obesity and may be a drug target in the future.

**Keywords:** Body mass index, Childhood obesity, Nesfatin-1, Adiponectin, Fibroblast growth factor-21

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite sosyal davranışlar, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi sonucu sağlık durumunda bozukluk yaratan aşırı yağ depolanması durumudur (1, 2). Artan morbidite riski ile birlikte obezite, çocuklarda ve ergenlerde giderek yaygınlaşmaktadır (3). Son 20 yıl boyunca obezite hızlanarak küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir. Amerika ve Avrupa'dan gelen çarpıcı veriler, popülasyonun sırasıyla ~%35 ve ~%20' sinin obez olduğunu göstermektedir (4, 5).

Ağırlık, boyu kapsamadığı için tek başına şişmanlığı belirlemek için uygun bir endeks değildir. VKİ şişmanlığı belirlemek adına Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Obezite Görev Gücü (IOTF) tarafından kabul gören tanımdır (6, 7). Ağırlığın, metre kare cinsinden boya bölümüyle hesaplanan ve 18,5-25 arası normal aralık olarak kabul edilen bir ölçümdür. VKİ düşük maliyetle ve kolayca değerlendirilebilir, sağlık riskleri ve vücut yağlılığıyla yüksek korelasyonu vardır (8).

Günümüzde yağ dokusunun önemli bir endokrin organ olarak hareket ettiği kabul edilmektedir. Adiponektin, leptin ve retinol bağlayıcı protein gibi çeşitli adipokinleri sentezler ve salgılar. Bu biyolojik olarak aktif bileşikler, adipogenez ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. Buna karşılık, adipoz dokuların birikimi, özellikle aşırı visseral yağ, bu adipokinlerin düzensizliğine ve yüksek inflamasyon ve insülin direnci gibi olumsuz metabolik tepkilere neden olur. Önceki çalışmalar, adipozite ile ilişkili bazı biyobelirteçlerin obezite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle söz konusu biyobelirteç seviyelerinin tespiti gelecekteki risklerin tahmininde bir araç kullanılabilecektir. Obezite ile ilişkili biyobelirteçlerin çeşitli biyolojik fonksiyonları göz önüne alındığında, obezitenin metabolik sonuçlarını ve biyobelirteçlerle ilişkilerini açıklamak mümkün olacaktır (9).

Her ne kadar çeşitli kesitsel çalışmalar obezite ile ilişkili biyobelirteçler arasında güçlü korelasyonlar bildirmiş olsa da birkaç çalışma biyobelirteçlerdeki değişiklikler arasında birkaç ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle aralarındaki ilişkilerin uzun vadeli yönü büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, artmış inflamasyonun insülin direncindeki veya leptin direncindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Yağlanma ile ilişkili biyobelirteçlerin, kardiyometabolik hastalık ve kanser de dahil olmak üzere gelecekteki obezite ile ilişkili hastalık riskini tahmin ettiği gösterilmiştir (10).

Adiponektin, adipositler tarafından en fazla salgılanan en peptittir, azalması insülin direnci/tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili hastalıklarda merkezi bir rol oynar. Adipositlere ek olarak, iskelet ve kalp kası hücreleri ve endotel hücreleri gibi diğer hücre tipleri de bu adipositokini üretebilir. Adiponektin etkilerine, iki izoform (AdipoR1 ve AdipoR2) olarak ortaya çıkan adiponektin reseptörleri aracılık eder. Adiponektinin karaciğer, iskelet kası ve damar sisteminde doğrudan etkileri vardır (11).

Nesfatin-1, prekürsör nükleobindin-2 (NUCB2)'de kodlanan anoreksijenik bir peptiddir, hipotalamik çekirdeklerde iştah kontrolü ve gıda alımının düzenlenmesinde rol oynar. Bu nöropeptidin üreme, uyku, biliş, anksiyete veya stresle ilişkili tepkiler gibi diğer önemli beyin fonksiyonlarında rol almanın yanı sıra, gıda alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen hipotalamik yollarda önemli bir rol oynadığı görülmektedir (12).

Hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışma nesfatin-1'i gıda alımı ve doyumluk ile ilişkilendirmiştir. Bununla birlikte, beyni enerji düzenleyen bölgelerde bulunan nöronlar tarafından salgılanan nesfatin-1, yağ dokusu, kalp, gonadlar, pankreas, mide veya karaciğer gibi periferik dokularda da ifade edilir ve periferik hormon etkisi araştırılmaktadır. Nesfatin-1'in periferik uygulanmasının, leptinden bağımsız bir mekanizma içinde farelerde gıda alımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, nesfatin-1'in kronik subkütan infüzyonunun gıda alımını azalttığı ve vücudu modüle ettiği gösterilmiştir (13).

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), metabolik homeostazı düzenleyen ve metabolik sendromun tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olan FGF süper ailesinin bir üyesidir. FGF21'in obez ve diyabetik hayvan modellerine farmakolojik uygulanması, artan insülin duyarlılığı ve azaltılmış vücut ağırlığı yoluyla gelişmiş glikoz homeostazı dahil olmak üzere birçok metabolik fayda sağlar. FGF21'in pleiotropik etkileri FGFR1 ve zorunlu bir reseptör, b-klotho (KLB) ifadesi ile belirlenir.

Ancak FGF21, FGFR3c ve KLB'yi de aktive edebilir. Yağ dokusunda ve beynin belirli bölgelerinde KLB'nin ekspresyonu, FGF21'in dokuya özgü etkilerini belirler. Birçok çalışma yağ dokusunun ve merkezi sinir sisteminin FGF21 biyolojisi için önemini ortaya koymuştur. Reseptör izotipi FGFR1 veya KLB'nin yağ dokusundan delesyonu, FGF21'in insülin duyarlılaştırıcı etkilerini bozar ve FGFR1'i hedefleyen antikorların etkileri lipodistrofik farelerde bozulmuştur. Bu bulgular FGF21'in metabolik hastalıkların sağaltımında terapötik potansiyeli olan bir hedef olabileceğini göstermektedir. Böylece bu hormonun gelecekteki çalışmalarda ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir (14). Bu tezin amacı, çocuklarda

vücut kitle indekslerine göre serum Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 seviyelerindeki değişimlerinin araştırılması ve sonuçlarımıza göre çocukların vücut kitle indeksi ile biyobelirteç ilişkilerinin birbirleriyle, insülin direnciyle ve diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyonunu belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Obezite Tanımı

Obezite, genotipi ve çevrenin etkileşiminden gelişen karmaşık, çok faktörlü kronik bir hastalıktır. Obezitenin nasıl ve neden geliştiğine dair bir kesinlik mevcut değildir, ancak sosyal, davranışsal, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin entegrasyonunu içerir (15). Obezite vücuttaki fazla yağ depolanmasını tanımlar ve dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı gibi hastalıklara eşlik edebilir (16).

Fazla kilo ve obezitenin sağlık riskleri konusunda fikir birliği varken, tedavisinin yönetimi konusu tartışmalıdır. Bazıları, uzun vadeli kilo kaybını sürdürebilmedeki zorluk ve obez deneklerde sıklıkla görülen kilo alım-verimi durumunun potansiyel olarak olumsuz sonuçlarından dolayı obezitenin tedavisine karşı çıkmışlardır. Tedavinin potansiyel tehlikelerinin, obez olmanın bilinen tehlikelerinden daha ağır basmadığını iddia edenler de vardır (15).

Obeziteyi teşhis etmek için en sık kullanılan antropometrik yöntem vücut kitle indeksidir; bireyin kilogram cinsinden ağırlığının, metre kare cinsinden boyuna bölünmesiyle hesaplanır (17).

$$VKİ = \frac{\text{Vücut Ağırlığı(kg)}}{\text{Boy(m}^2\text{)}}$$

Normal büyüme gelişme düzenine göre vücut sıvı oranı değiştiğinden VKİ standartlarının yaş ve cinsiyete göre düzenlenmesi gerekmektedir. 2000 yılında Hastalık

Kontrol Ve Korunma Merkezi(CDC) ve National Center for Health Statistics (NCHS) tarafından 2-20 yaş arası çocuklar için VKİ referansları yayınlanmıştır (18). Buna benzer olarak DSÖ tarafından da 0-5 yaş arası çocuklar için VKİ persentil değerleri belirlenmiştir (19). Buna göre 85-95 persentil arası fazla kilolu, 95 persentil üzeri obez, 95 persentilin %120 fazlası ya da VKİ 35 (kg/m<sup>2</sup>) üstü olanlar (hangisi daha düşükse) ciddi obez olarak kabul edilmektedir(18). Dünya Sağlık Örgütü popülasyonun obezite prevalansının vücut kitle indeksi kullanılarak daima izlenmesini önermektedir (20). Erişkinlerde Vücut Kitle İndeksi'ne göre, zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmektedir (WHO, 2004).

**Tablo 1.** Vücut Kitle İndeksi'ne göre erişkinlerde az kilolu, normal, fazla kilolu ve obez sınıflandırması (WHO, 2004).

Sınıflandırma	Sınır Değer	Ek Sınır Değerler
Az kiloluluk	<18,50	<18,50
Aşırı zayıf	<16,00	<16,00
Zayıf	16,00-16,99	16,00-16,99
Az zayıf	17,00-18,49	17,00-18,49
Normal aralık	18,50-24,90	18,50-22,99 23,00-24,99
Aşırı kilolu	≥25,00	≥25,00
Pre-obez	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50-29,99
Obez	≥30,00	≥30,00
Obez sınıf I	30-34,99	30-32,49 32,50-34,99
Obez sınıf II	35-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
Obez sınıf III	≥40,00	≥40,00

## 2.2.Çocuklarda Obezite

Çocukluk çağı obezitesinin dünya çapındaki yaygınlığı, son otuz yılda büyük bir ölçüde artmıştır. Çocuklarda tip 2 diyabet gibi hastalıkların artmasının, bu obezite salgınının bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. İştah kontrolünün genetiği ve fizyolojisinin anlaşılmasında ve bu ilerlemelerden, bazı nadir obezite sendromlarının nedenlerinin aydınlatılmasında çok ilerleme kaydedilmiştir (21).

Çocukluk çağı obezitesinin hem çocukluk döneminde hem de daha sonraki yetişkin yaşamında sağlık ve esenlik için önemli sonuçları vardır. Çocukluk çağı obezitesinin artan yaygınlığı, kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların yükünü artırarak gelişmiş ve de gelişmekte olan ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (22).

Obez çocukların, zayıf yaşlılarına göre obez yetişkinler olma ihtimalleri daha yüksektir. Yetişkin obezite etiyojisinde ebeveyn ağırlığı, çocuğun kilo durumu ile etkileşim oluşturabilir. Ebeveynleri obez olan obez çocukların, zayıf ebeveynleri olan obez çocuklara göre obez yetişkinler olma olasılığı daha yüksektir (23).

Standart deviasyon skoru çocukların boy, ağırlık gibi antropometrik ölçümlerinin tayininde ve izlenmesinde kullanılan yöntemlerdir.

Çocuklarda obezite ile ilgili tanımlamalar Tablo 2’de gösterilmektedir (18, 19, 24).

Boy kısalığının derecesini nicelik olarak tanımlayan boy SDS (SD skoru) hesaplaması özellikle endokrinologların kullandığı bir değerlendirme yöntemidir (25).

$$\text{Boy SDS} = \frac{\text{Ölçülen boy (cm)} - \text{O yaş için ortalama boy (cm)}}{\text{O yaş için standart sapma (SD)}}$$

$$\text{VKİ SDS} = \frac{(\text{Hesaplanan VKİ değeri}) - (\text{Popülasyonun ortalama ölçüt değeri})}{\text{Referans popülasyonun standart sapması}}$$

Bireyin yaşına ve cinsiyetine göre hesaplanır.

**Tablo 2.** Obezite tanımları (18, 19, 24).

CDC (2-20 yaş)	Fazla tartı: VKİ 85-94 persentil Obezite: VKİ $\geq$ 95 persentil Morbid obezite: VKİ 95p > %120 veya VKİ > 35 kg/m <sup>2</sup> veya > 99p veya SD > 2,3
DSÖ (0-2 yaş)	Boya göre ağırlık $\geq$ 97,7p
DSÖ (5-19 yaş)	Fazla tartı: > 1 SD (%85p - %94p) Obezite: $\geq$ 2 SD ( $\geq$ 95p)
IOTF (2-18 yaş)	2-18 yaş arası kız ve erkekler için yetişkinlerdeki fazla kiloluluk (25 kg/m <sup>2</sup> ) ve obezite (30 kg/m <sup>2</sup> ) sınır değerlerine karşılık gelen VKİ sınır değerleri belirlenmiş

### 2.3.Obezitenin Epidemiyolojisi

2014 yılında Dünya genelindeki 18 yaş üstü yetişkinlerin %39u (%38 erkek, %40 kadın) fazla kiloluydu (BMI  $\geq$  25). 1980 ve 2014 arasında Dünya çapındaki obezite prevalansı (erkeklerin %11i, kadınların %15i toplamda yarım milyardan fazla yetişkin olmak üzere) neredeyse ikiye katlandı. 2000 yılında çocuklarda fazla kilolu olma oranı %5, 2010 yılında %6 ve 2013 yılında %6.3 (yaklaşık 42 milyon çocuk) olarak bildirildi. Bu orandaki yükselişin en yüksek oranları Afrika ve Asya'da görüldü (26).

2003-2004'teki NHANES verilerine göre, 20-74 yaş arasındaki ABD'li yetişkinlerin, %33,4'ü fazla kilolu ve %32,9'u obezdi. NHANES'ten alınan daha yeni veriler, 2003-2004 ve 2005-2006 yılları arasında hem erkekler hem de kadınlar için obezite prevalansında önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir (27, 28).

İrk, etnik köken ve sosyoekonomik şartlara bağımlı olarak obezite sıklığı çeşitlilik gösterebilmektedir. Gelir düzeyi düşük olan ülkelerdeki obezite prevalansı daha yüksektir. Ailede obezite hikayesi de çocuklarda obezite sıklığını arttıran en önemli faktörlerden biridir. Ebeveynlerde obezite görülmesi çocukta da obezite görülme riskini 2-3 kat artırır (29).

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. 2010'da yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması" ön çalışma raporuna göre Türkiye'de obezite sıklığı erkeklerde %20,5 kadınlarda ise % 41,0 toplamda % 30,3

olarak bulunmuştur. Toplamda fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve şişman olanlar %64,9, çok şişman olanların oranı %2,9 olarak bulunmuştur (30).

Türkiye'de yıllar ilerledikçe çocukluk çağı obezitesinde de yükselme görülmektedir. 2011 yılındaki Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin izlenmesi projesi (TOÇBİ) verilerine göre obez çocuk(6-10 yaş) oranı 6,5% olarak saptanmıştır (31). Yine 2013 yılındaki Çocukluk Çağı Obezite Araştırması (COSI-TR) verilerine göre çocuklardaki obezite oranı 8,3% olarak rapor edilmiştir (32).

#### **2.4.Obezitenin Etiyolojisi**

Obezite etiyojisinde görev alan bir çok faktör arasında fazla enerji alımı, yetersiz enerji tüketimi, genetik yatkınlık, azalmış sempatik aktivite, psikolojik stres, sosyoekonomik düzey düşüklüğü gibi faktörler bulunmaktadır (33). Obezite yağ doku artışı; genetik, iştah, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve enerji harcanma düzeyi gibi bir çok faktörden etkilenen karmaşık bir etkileşimin sonucudur (34).

Çevresel faktörlerin etkisiyle; alınan besinin niteliği, fiziksel aktivitenin derecesi ve şekli belirlenir. Yüksek kalori, basit karbonhidrat ve yağ içerikli hazır yemekler özellikle kalabalık ailelerin sıklıkla tükettiği ana öğünler haline gelmiştir. Yüksek fruktoz içerikli hazır içecekler çocuklar tarafından sıklıkla tüketilmektedir. Fruktoz; glukozdan farklı olarak malonil-coA sinyal yolundan iştahı azaltmayarak obezite gelişime zemin hazırlamaktadır. Ayrıca çocukların beslenme şekli ailelerinin beslenme şeklinden, stres ve depresyondan etkilenmektedir (34).

Vücut ağırlığının genetik kontrol ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.. Bazal metabolizmada kişiden kişiye değişiklik gösteren genetik etkiler bulunmaktadır. Dolayısıyla bazı insanlarda obeziteye yatkınlık bulunmaktadır. Obez ebeveynlerin çocuklarının obez olma olasılığı %80 civarında iken bu risk normal ebeveynlerin çocuklarında %15'tir (33). Çalışma sonuçlarına göre; ailede obez bir kişinin bulunması, ebeveynlerin kilo

ve BMİ değerleri, beslenme süresi, fiziksel aktivite durumu, günlük uyku saati ve atlanan öğün sayısı değerlerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (35).

Obeziteye neden olan çeşitli monogenik etkenler vardır. Bunlar; Melanokortin 4 reseptör, Sim 1 haploinsufficiency, leptin-leptin reseptör, proopiomelanocortin ve proprotein convertaz eksiklikleridir. Obeziteye neden olan sendromlar arasında da Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, Alström, Albert Herediter Osteodistrofisi, Beckwith-Wiederman, Carpenter olarak tanımlanabilir.

Obeziteye neden olan endokrin nedenlere hipotiroidizm, steroid maruziyeti, büyüme hormonu eksikliği, pseudohipoparatiroidizm örnek gösterilebilir (36).

Çeşitli ilaçlar da obeziteye neden olan faktörler arasına girebilirler. Bu ilaçlar arasında; glikokortikosteroidler, insülin, sülfonilüreler, antidepresanlar, valproik asit ve metisergit gibi merkezi sinir sistemi ilaçları, antihipertansifler, progesteron, fenotiazin, siproheptadin ve lityum sayılabilir (33).

## **2.5.Obezite Komplikasyonları**

Obezite insan vücudunda birçok sistemle ilişkili olarak komplikasyonlara neden olmaktadır. Bunların başlıcaları endokrin, gastrointestinal, kardiyovasküler ve pulmoner sistemler olarak gösterilebilir (37). Bir çok organ sistemini negatif etkileyen proinflamatuvar bir durum olduğundan birtakım kronik hastalıklar için risk faktörünü artıran bir durumdur (38).

Obezitede HDL seviyesinde düşüklük ve trigliserit yüksekliği görülmektedir ve bu durum aterojenik dislipidemi olarak adlandırılır. Bel çevresi ölçümü ve santral yağlanma arttıkça aterojenik dislipidemide artış görülmektedir (39, 40).

İnsülin seviyesi açlık esnasında olduğu gibi bazal durumda da düşüktür ve yağ asitlerinin ve gliserolün yağ dokusundan, aminoasitlerin de kastan geçişini kolaylaştırır. İnsülin sekresyonunun uyarılması, trigliserit sentezi, insülin reseptörlerinin down regülasyonu insülin direncini artıran durumlardır (41, 42).

Bozulmuş glukoz toleransını belirlemek için insülin direncinin tespiti önemlidir. Hiperinsülinemik öglisemik klemp metodu insülin direncinin saptanmasında en önemli standarttır. Hiperinsülinemik bir ortam oluşturularak, normoglisemi sağlayabilmek için

verilen glukozun hızını belirlemektir. 120-180 dakika süren bir testtir. Sağlıklı bireyde glukozun kullanım hızı 4,7 ve 8,8 mg/kg/dk olarak belirlenmiştir. İnsülin direnci olan kişilerde glukoz kullanımında düşüklük gözlenir. Özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektirdiğinden, rutin olarak değil de araştırma yapmak amacıyla kullanılan çok önemli bir testtir. Klinik uygulamasının uzunluğu ve zorluğundan ötürü bu metod yerine farklı metodlar kullanılmıştır (43). İnsülin direncinin tespitinde HOMA ve QUICKI metodları kullanılmaktadır. Çocuklar ve yetişkinler için en sık kullanılan HOMA metodudur.

Metabolik sendrom bulguları olan birçok kişide, insülin kaynaklı glukoz metabolizması bozukluğu olduğu birçok çalışmada desteklenmiştir. Ancak her obezite vakasında insülin direnci olmadığı veya her insülin direnci olan hastada metabolik sendrom olgusunun değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik faktörlerin etkilerinin araştırılması önemli hale gelmiştir. Zira farklı etnik gruplar üzerinde yapılan çalışmalar bu durumu desteklemektedir (44).

Tip 2 diyabetin ortaya çıkma sürecinde öncelikle görülen, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesi, sonrasında hiperglisemi oluşmasıdır. Her bir dokunun insülin duyarlılığının birbirinden farklı olmasından ötürü, insülin direnci başladığında öncelikle kas hücrelerinde glikoz yıkımı azalır ve bu durum postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu daha baskın bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz üretimi artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve günün tamamına yayılmış hiperglisemi saptanır hale gelir (45).

İnsülin ve glukoz metabolizması bozuklukları, özellikle abdominal obezite, lipit bozuklukları ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle Sendrom X terimini ortaya koymuştur (46). İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendromu oluşturan nedenlerin arkasındaki en önemli mekanizmadır (47).

**Tablo 3.** İnsülin direncini belirleme metodları

---

**Homeostasis model assessment (HOMA)**

$$[\text{Açlık İnsülin düzeyi (microU/mL)} \times \text{Açlık glukoz düzeyi (mmol/L)}] \div 22,5$$

[Açlık İnsulin düzeyi (milliunits/mL ) x Açlık glukoz düzeyi (mg/dL)] ÷ 405

**Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)**

$1 \div [\log (\text{Açlık insülin düzeyi}) (\text{microU/mL}) + \log (\text{açlık glukoz düzeyi}) (\text{mg/dL})]$

**Tablo 4.** Obezite komplikasyonları

<b>Kardiyovasküler</b>	Hipertansiyon
	Sol ventrikül hipertrofisi
	Ateroskleroz
<b>Endokrin</b>	İnsulin direnci
	Dislipidemi
	Prediyabet-Tip 2 DM
	Metabolik sendrom
	PKOS
	Subklinik Hipotiroidi
<b>Pulmoner</b>	Astım
	Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS)
<b>Gastrointestinal</b>	NAFLD
	Gastrointestinal Reflü
<b>Ortopedik</b>	Tibia vara
	Femur başı epifiz kayması
<b>Dermatolojik</b>	Akantozis Nigrikans
	Stria
<b>Nörolojik</b>	Pseudotumor Cerebri
<b>Psikososyal</b>	Davranış bozuklukları
	Depresyon
	Soyutlanma
	Fişlenme
	Marjinalleşme

## 2.6.Obezite Tedavisi ve Önlemler

Obezitenin tedavisinde yeterli miktarda vücut ağırlığı kaybı sağlanarak, obezite ile alakalı mortalite ve morbidite riskini azaltmak, dengeli beslenme alışkanlıkları kazandırmak ve bireyin yaşam kalitesini artırmak amaçlanmaktadır (48).

Obezite tedavisinin en önemli parçası yaşam tarzı değişikliğidir. Çocuğun yaşına ve sosyokültürel durumuna uygun olarak beslenme düzeni ve fiziksel aktivitesinde değişiklikler yapılmalıdır (49).

Enerji açığı oluşturularak kas ve organlarda kayıp meydana gelmeden vücuttaki yağ depolarının azalmasını sağlanmasıyla bireyin olması gereken kiloya ulaşması ve bu kiloyu koruması obezitede sağlıklı beslenmenin amacıdır (50). Tatlandırılmış, mısır şurubu, sodyum içeren besinler ve yüksek yağ içerikli yiyeceklerin alımı kısıtlanmalı, fast food tüketimi engellenmelidir. Meyve, sebze ve lifli yiyecek tüketimi teşvik edilmelidir. Bu şekilde beslenme düzeninin 3.5 yaşından sonra uygulanması halinde 6-18 yaş arası obezite oranının %60 azalması beklenmektedir (49).

Fiziksel aktivite bireyin yaşam tarzına entegre edilmelidir. Beslenme tedavisi ile birlikte günlük en az 30 dakikalık fiziksel aktivite obezite tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Bu hususta ailelerinde bilinçlendirilmesi ve desteklemesi büyük önem taşımaktadır.

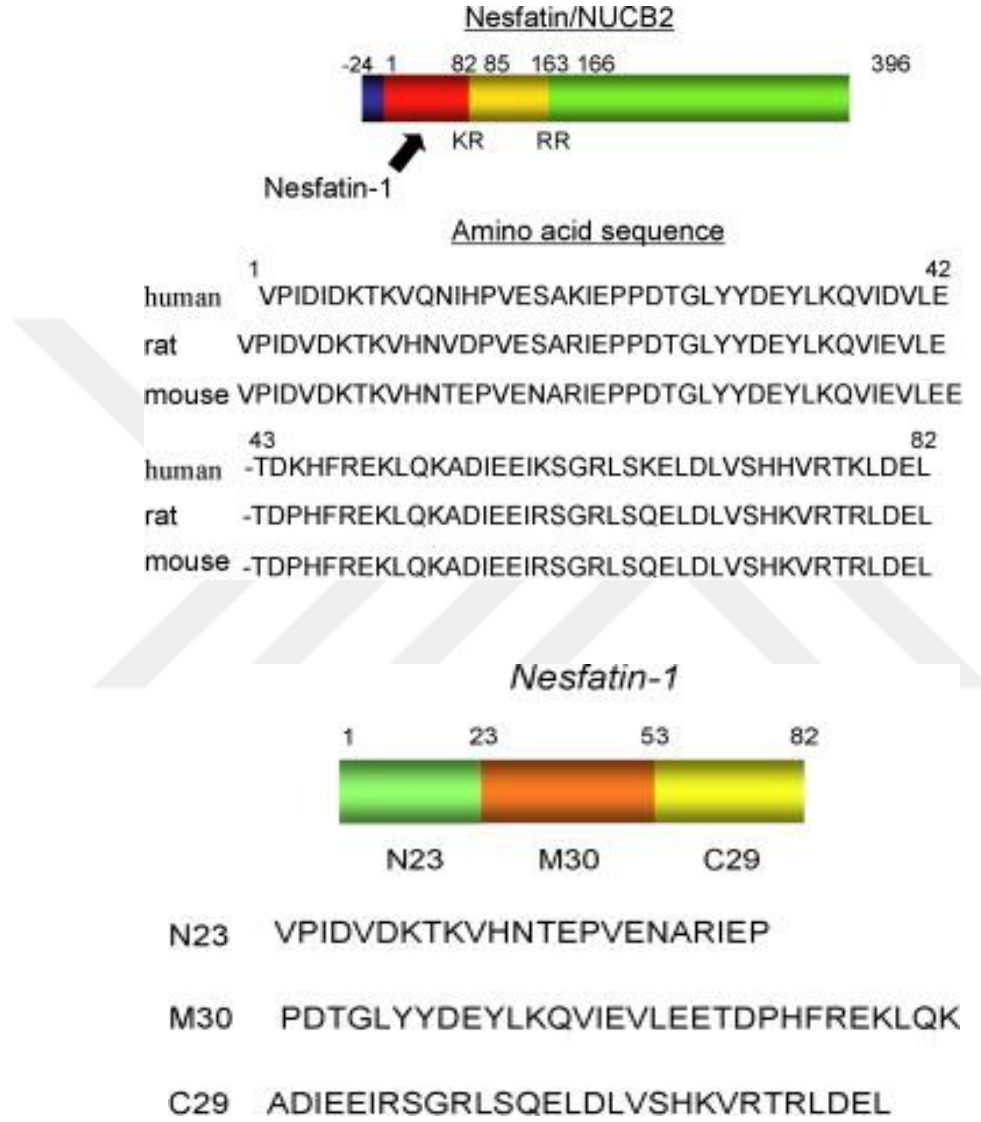
## **2.7.Nesfatin-1**

On yıl önce keşfedilen Nesfatin-1 birçok besin alımını inhibe eden bir çok faktörden biri olmasına rağmen çok ilgi görmüştür. Bu durum obezitede besin alımının azaltılması ayrıca uzun vadede vücut ağırlığının düzenlenmesi açısından NUCB2/nesfatin-1 ilişkisinin fizyolojik yapısının karakterize edilmesine yol açmıştır. Ek olarak NUCB2/nesfatin-1 ilişkisinin glukoz homeostazı, su tüketimi, gastrointestinal fonksiyonlar, sıcaklık regülasyonu, kardiyovasküler fonksiyonlar, ergenlik başlangıcı ve uyku gibi birçok homeostatik fonksiyonlarda rol aldığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (51).

Nesfatin-1 yakın zamanda keşfedilen ve hem merkezi hem de periferal dokularda bulunan enerji düzenleyici bir peptittir. Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks ve sempatik sinir sisteminin uyarılması, viseral fonksiyonların devamı, su alımı ile ısı ve duyguların düzenlenmesi gibi farklı birtakım fonksiyonlarla arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Anoreksijenik bir peptid olan Nesfatin-1, besin alımı ve termojenez ile ilişkilendirilmiştir (12). Pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin üzerinde glukoz bağımlı insulintropik etkileri bulunmaktadır (52).

Hipotalamus, beslenme davranışının düzenlenmesinde önem arz eden bazı salgılanan moleküller içerir. Shimizu H. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Tip 2 diyabet hastalarının verilerine göre (PPAR $\gamma$ ) agonisti olan troglitazone' un açlığı düzenleyebildiği görülmüştür (53). Bunun üzerine PPAR $\gamma$  tarafından kodlanan açlık davranışını düzenleyen

bir protein keşfetmeyi deneyen Shimizu H. Ve arkadaşları, nesfatin adını verdikleri fonksiyonu bilinmeyen bir protein bulmuşlardır. Nesfatin/NUCB2, 396 amino asit içeren bir protein yapısından oluşur. Nesfatin-1 ise 9,7 kDa molekül ağırlığında 82 aminoasit içeren bir peptit yapısına sahip olan bir moleküldür (54, 55).



**Şekil 1:** Nesfatin-1/NUCB2 aminoasit dizisi.

Sıçanlar üzerinde yapılan ilk immünohistokimyasal çalışmalar NUCB2 proteininin, beslenme merkezi regülasyonunda görev alan hipotalamik çekirdeklerden arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler çekirdek (PVN), supraoptik çekirdek (SON) ve lateral hipotalamik alanda (LHA) lokalize olduğunu göstermiştir (54). NUCB2/nesfatin-1'in bu geniş yerleşik alanlarında bulunmasından dolayı, nesfatin-1'in besin alımı üzerindeki etkisinin de ötesinde olan fonksiyonlarda rol aldığını düşünülmektedir (51).

Sıçanlarda yapılan doza bağımlı çalışmalarda, nesfatin-1'in üçüncü beyin ventrikülüne intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu ile yiyecek alımında ve vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir (54). NUCB2/nesfatin-1'in açlıkta dolaşımdaki miktarının giderek azaldığı, beslenmeden sonra nesfatin-1 düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir(56). 5 saat boyunca süren nesfatin-1'in devamlı periferik infüzyonu, sıçanlarda besin alımında azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (57).

Nesfatin-1'in büyüleyici bir özelliği, kardiyovasküler performansı modüle etme yeteneğidir. Bu durum bu petidin sadece kalori alımı ve ve gastrointestinal sistemde değil aynı zamanda kardiyovasküler sistemde de etkin olduğunu göstermektedir (58, 59). Nesfatin-1 icv uygulamasındaki sonuçlar arterlerde ortalama damar basıncını yükselttiğini dolaylı olarak bu durumun merkezi kan basıncı kontrolünde etkisinin olduğunu ortaya koymuştur (60).

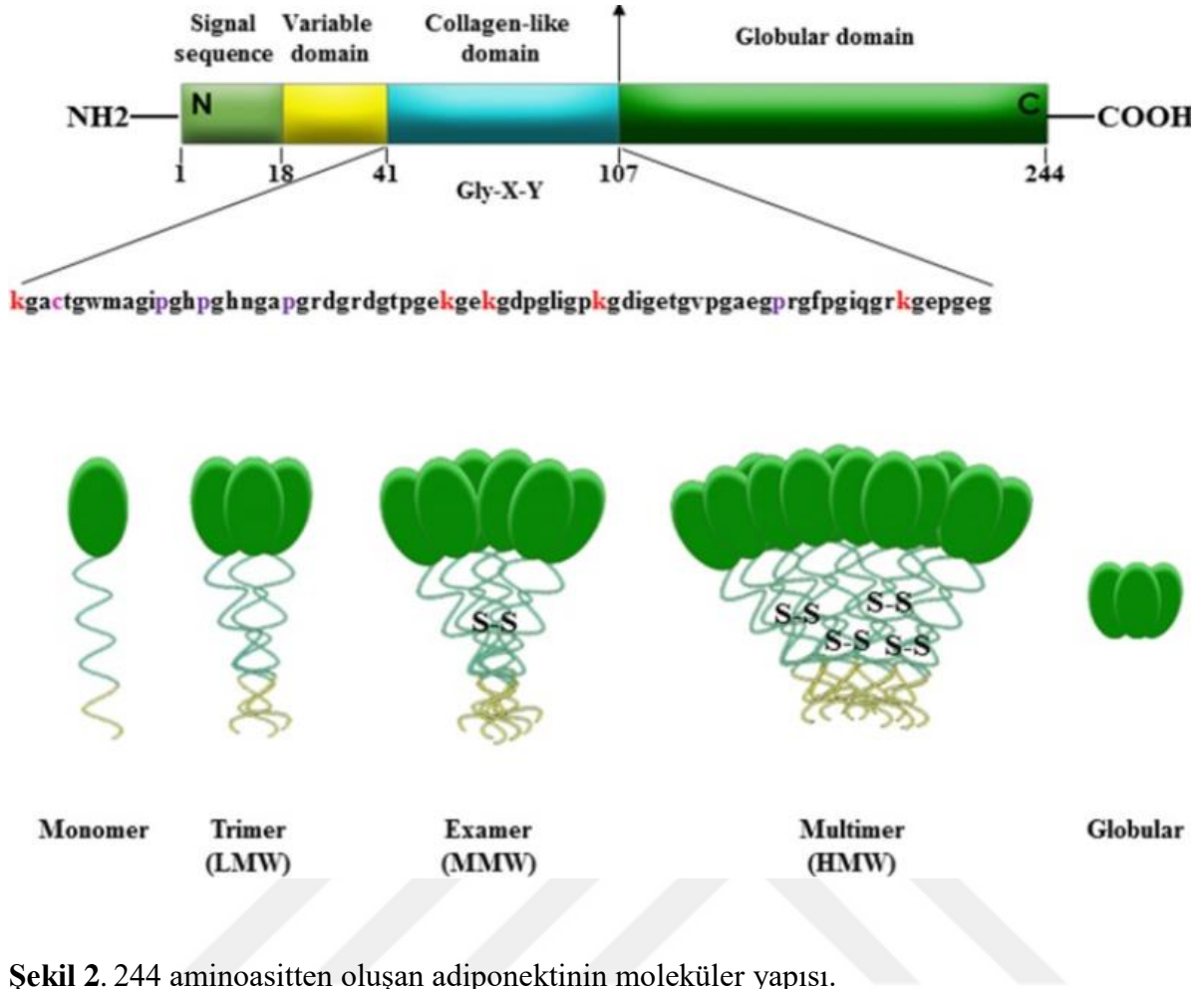
Normotansif hayvanlarda icv nesfatin-1 enjeksiyonu, ortalama arter basıncında ve bradikardik/taşikardik fazlar dahil kalp hızı yanıtlarında kısa süreli artışlara neden olmuştur. Mikrodiyaliz çalışmalarında gösterildiği nesfatin-1'in santral enjeksiyonu, arka hipotalamusta asetilkolin ve kolin seviyelerini arttırdığı görülmüştür (61).

Yapılan bir çalışmada MS hastalarının beyin omurlik sıvılarında nesfatin-1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (62).

## **2.8.Adiponektin**

Adiponektin veya (Acrp30), 30 kDa molekül ağırlığında olan adipositlerde üretilen bir proteindir (63). Adiponektin yağ dokusundan salgılanır, adiponektini kodlayan gen 3. kromozom üzerindedir. Bulunduğu loküs tip 2 diyabet ve vücut yağlanmasından sorumlu tutulan loküse yakındır. AdipoR1, ve adipoR2 adında 2 reseptörü tanımlanmıştır (64).

Adiponektinin düşük-moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta-moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek-moleküler ağırlıklı (HMW) 12-18-mer adiponektin olmak üzere üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır (65, 66).



**Şekil 2.** 244 aminoasitten oluşan adiponektinin moleküler yapısı.

Adiponektin yağ asidi oksidasyonunda ve insülin duyarlılığında artış etkisi olan bir meloküldür (67). Yapılan çalışmalar adiponektinin enerji metabolizmasında ve insülin duyarlılığında rol oynadığını göstermektedir (67, 68). Bu durumdan yola çıkılarak adiponektin veya adiponektin sekresyonunu uyaran ilaçlar, insülin direncinin eşlik ettiği tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve obezite gibi durumlarda rol oynayabilir. Düşük adiponektin konsantrasyonu insanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, insülin direncinin eşlik ettiği lipoatrofi durumlarıyla ilişkilendirilmiştir (69).

Obezite ve insülin direnci olgularında birçok adipokinin aksine serum adiponektin seviyelerinde düşüş gözlenmiştir(67). Adiponektin hepatik glukoz çıkışını azaltarak ve karaciğerde insülinin etkilerini potansiyalize ederek insülin duyarlılığında artış meydana getirir(70). Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu artırırken, glukoz-6fosfataz gibi glukojenik enzimlerin aktivitelerini baskılar (71).

Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan bir plazma proteindir, plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin uzaklaşmasını kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini inhibe eder (72).

Aynı VKİ değerlerine sahip tip 2 diyabetlilerdeki serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (73). Tip 2 diyabet geliştirilen maymun modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada serum adiponektin düzeylerinde düşüklük olduğu tespit edilmiştir (74). Yapılan başka çalışmalarda adiponektin takviyesinin farelerde hiperglisemide azalma, vücut ağırlığında düşüğe ve insülin duyarlılığında artışa neden olduğu bildirilmiştir (75, 76).

Hem insülin hem de IGF-1 beyaz yağ dokusunda adiponektin sentezini artırır. Adiponektinin sentezi ve salgılanması vücutta kalori alımındaki fazlalık durumunda düşüş göstermektedir. Bu durum muhtemelen leptin eksikliği ya da leptin direnci ile ilişkilidir (77).

Adiponektin hasarlanmış damarların duvarında birikerek, aterogenezde rol alan inflamatuvar ajanların negatif etkilerini baskılar. Adiponektinin subkutan yağ dokudan ziyade omental yağ dokuda regüle edildiği ve adiponektin düzeylerinin obez bireylerde daha düşük olduğu gözlenmiştir (78).

Düşük adiponektin seviyeleri metabolik sendrom, tip 2 diyabet, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda deneysel kanıt, meme, karaciğer, pankreas, prostat, yumurtalık ve kolorektal kanserler dahil olmak üzere birçok kanserde obezite ve artan yağlanmanın rolünü desteklemektedir. Obezite, artan onkogenik adipokin leptin üretimi ve azalan adiponektin üretimi dahil olmak üzere adipositokinlerin düzensizliği yoluyla kanser ilerlemesi üzerindeki etkisine aracılık eder (79).

Diyabete bağlı böbrek yetmezliğine sahip hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda serum adiponektin seviyelerinde yükseklik görülmüştür. Serum adiponektin düzeyi son evre böbrek hastalıklarında prognostik bir faktördür (80).

## 2.9.Fibroblast Growth Faktör-21 (FGF-21)

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)-21, son zamanlarda güçlü bir metabolik düzenleyici olarak karakterize edilmiştir (81).

FGF21 özellikle beslenme esnasında ve açlık durumlarında metabolik süreçleri düzenleyen dolayısıyla da enerji üretiminde büyük etkisi olan bir hormondur. FGF21 açlık sırasında karaciğerde üretilir, hem glukoz ve lipit metabolizmasında büyük bir rol oynar hem de enerji homeostazını sürdürür. İnsülin ve glukagon etkilerini gerçekleştirdikten sonra kullanıldığı için geç etkili bir hormon olarak kabul edilir. Farklı bir çok durumda aktive olmasına rağmen diyabet, obezite, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi patolojik durumlarda glukoz toleransını artırma, insülin duyarlılığında artış gibi geniş işlevsel durumlarda rol oynar (82).

Fibroblast growth faktör ailesi, karaciğer ve beyaz yağ dokuda bol miktarda eksprese edilir ve büyüme-gelişme, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi bir çok fizyolojik fonksiyonda görev alır (83, 84).

FGF21'in bir başka etkisi de  $\beta$ -hücre fonksiyonlarının korunmasıdır. FGF21'in normal ratların pankreas adacıklarında bir etkisi olmamasına rağmen diyabetik adacıklarda insülin sekresyonunu artırır ve ERK1/2 yolakalarını aktive ederek  $\beta$ -hücrelerini apoptozdan korur (85). Farelerde FGF21'in adenoviral yıkımı, yağlı karaciğer, lipemi, serum keton seviyesinde azalma ve kolesterol seviyesinde yükselmeye neden olur (86). FGF21'in farmakolojik etkisi tam manasıyla aydınlatılamamıştır ancak çok çeşitli hücrel yanıtı başlatarak, ligand varlığında daha uzun süren farmakodinamik etkileri olduğu görülmektedir (87).

İnsan FGF21 geni ilk olarak karaciğerde PCR analizi yapılarak tanımlandı. FGF21 geni insanda 209, farelerde 210 aminoasit içerir (83). Önceki çalışmalar FGF21 in ağırlıklı olarak karaciğer ve adipoz dokularda, daha düşük seviyelerde iskelet kası kalp böbrekler ve testislerde eksprese edildiğini göstermiştir (83, 88).

6 hafta boyunca günlük FGF21 uygulanan diyabetli rhesus maymunlarının açlık plazma glukozu, fruktozamin, trigliserit, insülin ve glukagon düzeylerinde ciddi oranda düşüş gözlemlenmiştir. FGF21 uygulaması esnasında açlık insülin düzeyindeki değişiklikler, insülin duyarlılığında iyileştirme olabileceğini düşündürmektedir (81). FGF21 in glukagon düzeyini düşürmesinin de diyabet patofiyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (89).

Adiponektin de glukoz seviyesi düşürücü, insülin duyarlılığını artıran ve antiaterosklerotik olduğundan, FGF21 işlevine aracılık ettiği düşünülebilir. Buna ek olarak FGF21 dolayısıyla yükselen adiponektin seviyesi glisemik ve lipid tablolarında gelişme yansıtabilir (81).

```
mouse FGF-21 MEWMRSRVGTLGLWVRLLLAVFLLGVYQAYPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDDQDTEA 60
*          **** ** ** ** ** *
human FGF-21 MDSDETGFHSGLWVS-VLAGLLLACQAHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQDTEA 59

HLEIREDTGVVGAHRSPELLELKALPGVIQILGVKASRFLCQQPDGALYGSPHFDPE 120
***** ** ***** ***** ***** ***** ***** *****
HLEIREDTGVGGAADQSPESLLQLKALPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYGLSLHFDPE 119

ACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLRLPQKDSNPQDATSWGVRFLPMPGLLHEPQDQAG 180
***** ** ** * ** ** ** *
ACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPG 179

FLPPEPPDVGSSDPLSMVEPLQGRSPSYAS 210
* * ***** * *****
ILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS 209
```

**Şekil 3:** Fare ve insan FGF-21'in amino asit dizisi karşılaştırması.

Aşırı kilolu / obez kişilerde serum FGF21 seviyelerinin zayıf bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda serum FGF21 yağlanma, açlık insülini ve trigliseridler ile pozitif korelasyon göstermiştir (90).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için, Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurulu'ndan, 02.04.2020 tarih ve 2020/99 nolu kararıyla onay alınmış ve Helsinki Deklarasyon Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TF.YLT.21.06 nolu proje ile desteklenmiştir.

Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine obezite şikayeti ile başvuran veya takip edilen VKİ değerlerine göre, fazla kilolu ve obez çocuk hastalar ve normal kilolu sağlıklı çocuklar çalışmaya alınmıştır. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve rutin laboratuvar testleri gibi bilgiler retrospektif olarak elde edilmiştir. Araştırmaya vücut kitle indekslerine göre 48 normal kilolu, 41 fazla kilolu ve 44 obez olmak üzere toplam 133 çocuk alınmıştır.

Çalışmaya 6 yaş altı ve 18 yaş üstü olanlar, Tip 2 Diabetes Mellitus hastası olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, romatolojik veya kollajenöz hastalığı olanlar, Sendromik obezite (Laurence Moon Biedl, Prader Willi Sendromu) olanlar, monogenik obezitesi olanlar, veya herhangi bir genetik veya sistemik bir hastalığı olan çocuklar dahil edilmemiştir.

Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran çocuklardan 8 saatlik açlıktan sonra ön kol antekübital bölgeden %70 alkollü pamuk ile silinip sterilizasyon yapıldıktan sonra rutin analizler için 1'er tüp (5 ml) kan alınmıştır. Çalışma için alınan kan numuneleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 4000 rpm de santrifüj edilip serum kısmı ayrılmıştır. Elde edilen serumlar etiketlenmiş olan ependorf tüplere bölünerek çalışma yapılacak güne kadar -80°C'de dondurulup saklanmıştır. Bu numuneler ölçümlerden bir gece önce 4°C sıcaklıkta buzdolabında bekletilmiş, çalışmadan önce 1,5 saat süreyle oda sıcaklığında bırakılmış, çözünen serum örneklerinde Nesfatin-1, Adiponektin ve FGF21 seviyelerinin ölçümü kantitatif olarak, sandviç enzim immunoassay tekniği kullanılarak yapılmıştır. Testlerin tüm konsantrasyon ve absorpsiyon grafik eğrileri ve sonuçlarla ilgili hesaplamalar Biotek\_ELx808 (Winooski, Vermont, ABD) cihazına ait olan program ile yapılmıştır.

Hastalara ait kan lipid profili, insülin, glukoz, ALT, AST gibi biyokimyasal veriler hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

Çocukların ağırlık ve boy ölçümleri çocukların üzerinde iç çamaşırları ve tek kat giysi olacak şekilde ve ayakkabısız olarak yapılmıştır. Boy ölçümleri topukları, kalçaları ve başı duvara yaslanmış olarak 1 mm aralıklı mezür, ağırlık ölçümleri ise 10 gr'a duyarlı elektronik tartı ile yapılmıştır. Bütün ölçümler aynı mezür ve tartı cihazı ile aynı ekip tarafından yapılacaktır. Elde verilerden çocukların VKİ [ağırlık(kg)/boy<sup>2</sup> (m)] hesaplanmıştır.

Çocuklardan elde edilen vücut kitle indeksleri kullanılarak yaş gruplarına ve cinsiyete göre 5, 10, 15, 50, 75, 85 ve 95. persentil değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca her iki cinsiyet ve yaş için VKİ ortalamaları, standart sapmaları ve dağılımın şekli belirlenmiştir.

Her çocuk için normal kilo, fazla kilo veya obeziteyi tanımlamak için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) büyüme çizelgeleri kullanılmıştır(18, 19, 24).

ALT, AST gibi karaciğer fonksiyon testleri ve total kolesterol, trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerini içeren lipid profili, Beckman Coulter AU5800'de otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile analiz edildi (Beckmann Coulter, California/ABD). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ise Friedewald formülü

[LDL-K = Total kolesterol - (HDL-K+TG/5) ] ile hesaplanmıştır. Örneklerimizin hiçbirinde trigliserid düzeyinin 400 mg/dL nin üzerinde bulunmamıştır.

Glukoz Beckman Coulter AU5800'de, insülin ise Beckman Coulter Dx1800'de analiz edilmiştir(Beckmann Coulter, California/ABD).

Homeostaz modeli değerlendirmesi ile insülin direncini tahmin etmek için serum glukoz ve insülin seviyeleri kullanılmıştır:

HOMA-IR= [açlık kan şekeri (mg/dL) x açlık kan insülini ( $\mu$ U/mL)]/405 formülü ile hesaplanmıştır.

Glukoz Beckman Coulter AU5800'de, insülin ise Beckman Coulter Dx1800'de analiz edilmiştir(Beckmann Coulter, California/ABD).

Nesfatin-1 seviyeleri Cloud Clone marka(USCN Life Science Inc., Wuhan, China), kitlerle ölçülmüş, sensitivitesi 0,234 pg / mL ve tespit aralığı 0, 617-50 pg/mL olarak belirlenmiştir. İntra-assay ve inter-assay presizyon varyasyon katsayıları sırasıyla %8,7 ve %6,3 bulunmuştur.

Adiponektin seviyeleri Katalog Numarası RD195023100 Bio Vendor marka (Bio Vendor Research and Diagnostic Products, Brno Czech Republic), kitlerle ölçülmüş, sensitivitesi 0,026  $\mu$ g/ml ve tespit aralığı 0.1–10  $\mu$ g/ml olarak belirlenmiştir. İntra-assay ve inter-assay presizyon varyasyon katsayıları sırasıyla %5,4 ve % 8,2 bulunmuştur.

Fibroblast Growth Faktör 2 seviyeleri Katalog Numarası DF2100 olan Quantikine marka (R&D Systems, Minneapolis/ABD), kitlerle ölçülmüş, sensitivitesi 8,69 pg/mL ve tespit aralığı 31.3 – 2000 pg/mL olarak belirlenmiştir. İntra-assay ve inter-assay presizyon varyasyon katsayıları sırasıyla %4,6 ve % 9,5 bulunmuştur.

### 3.1 Nesfatin-1 ölçümü

1. Numuneler, Nesfatin-1 ölçümünden bir önceki gece 4 °C sıcaklıktaki buzdolabına alınmıştır.
2. Serum numuneleri ELISA yöntemi ile çalışılmasından önce 1,5 saat süresince oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında numuneler vorteks yardımıyla karıştırıldı.
3. Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
4. Her kuyucuğa 50 $\mu$ L standart veya numune eklendi.
5. Ardından kısa bir sürede 50 $\mu$ L hazırlanmış saptama reaktifi A eklendi.

6. Yavaşça çalkalanıp karıştırıldıktan sonra ELISA plakanın üzeri kapatıldı +37 °C'de 60 dakika boyunca inkübasyon işlemi yapıldı.
7. İlk yıkama: Plakanın üst kısmı dikkatli bir şekilde çıkarıldı ve sıvı uzaklaştırıldı. Her bir kuyuya yıkama tamponu eklenmesi için plaka kurutuldu ve bırakmadan önce 30 saniye bekletildi. Bu süreç 3 kez tekrarlanıp sonrasında tekrar kurutuldu ve sonucunda yıkama işlemleri tamamlandı.
8. Daha sonra standart ve örnek kuyularına 100µL hazırlanmış saptama reaktifi B eklendi ve plaka kapatıldı 37°C de 30 dakika inkübasyon işlemi yapıldı.
9. İlk yıkamada yapılan işlemler 5 kez tekrarlanıp sonrasında tekrar kurutuldu, böylelikle ikinci yıkama işlemi tamamlandı.
10. Her kuyuya önce 90 µl renkli substrat solüsyonu eklendi ve plaka kapatılıp 37°C de 20 dakika inkübasyon yapıldı.
11. Reaksiyonu durdurabilmek için her bir kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.
12. Sıfır ayarında blank kuyucuğu kullanıldı ve 450 nm dalga boyunda her bir kuyucuktaki absorbans değerleri (OD değeri) ölçüldü. Ölçüm stop solüsyon eklendikten sonraki 10 dakika içinde yapıldı.
13. Konsantrasyon ve OD değerine göre standart eğrinin regresyon denklemi hesaplandı.

### **3.2 Adiponektin ölçümü**

1. Örnekler, Adiponektin ölçümünden bir önceki gece 4 °C sıcaklıktaki buzdolabına alınmıştır.
2. Serum numuneleri ELISA yöntemi ile çalışılmasından önce 1,5 saat süresince oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında numuneler vorteks yardımıyla karıştırıldı.
3. Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
4. Her kuyucuğa 50 µl konjugat solüsyonu eklendi.
5. Plaka 2 saat oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) inkübe edildi.

6. Kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu (kuyu başına 0,35 ml) ile yıkandı. Son yıkamadan sonra plaka ters çevrilerek ve kağıt havluya kuvvetlice vurularak kurutuldu.
7. Her bir kuyucuğa 200 µl substrat solüsyonu eklendi, plaka kapatıldı ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyon yapıldı.
8. Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.
9. Absorbans okuma işlemi stop solüsyon eklendikten sonra 5 dakika içinde yapıldı. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak, referans dalga boyu 630 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyunun absorbansı belirlendi. 630 nm'deki okumaları 450 nm'deki okumalardan çıkarılarak konsantrasyon ve OD değerine göre standart eğrinin regresyon denklemi hesaplandı.

### **3.3 Fibroblast Growth Faktör 21 ölçümü**

1. Örnekler, Fibroblast Growth Faktör 21 ölçümünden bir önceki gece 4 °C sıcaklıktaki buzdolabına alınmıştır.
2. Serum numuneleri ELISA yöntemi ile çalışılmasından önce 1,5 saat süresince oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında numuneler vorteks yardımıyla karıştırıldı.
3. Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
4. Her kuyucuğa 100 µL Assay Diluent RD1S eklendi.
5. Ardından kısa bir sürede 50 µL standart, kontrol ve numuneler eklendi ve plakanın üzeri kapatıldı.
6. Oda sıcaklığında 2 saat inkübasyon yapıldı.
7. İlk yıkama: Plakanın üstü dikkatlice çıkarıldı ve sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyuya yıkama tamponu eklemek için plaka kurutuldu ve bırakmadan önce 30 saniye bekletildi. Bu süreç 3 kez tekrarlandı ve kurutuldu böylece yıkama işlemi tamamlandı.
8. Her kuyucuğa 200 µL İnsan FGF-21 Konjugatı eklendi, plakanın üzeri kapatıldı ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.
9. İlk yıkamada yapılan işlemlerin aynısı 5 kez tekrarlandı ve kurutuldu böylece ikinci yıkama işlemi tamamlandı.
10. Her kuyuya önce 200 µl renkli substrat solüsyonu eklendi ve plaka kapatılıp oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyon yapıldı.
11. Reaksiyonu durdurabilmek için her bir kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.

12. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyunun absorbanans değeri (OD değeri) ölçüldü. Ölçümler stop solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içinde yapıldı.

13. Konsantrasyon ve OD değerine göre standart eğrinin regresyon denklemi hesaplandı.

## **İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin ve bazı demografik özelliklerin normal dağılım testi Kolmogorov-smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Bu değişkenlerin VKİ gruplarına göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Yapılan Kruskal Wallis analizi sonucunda belirlenen farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için posthoc (çoklu karşılaştırma) testlerinden Dunn testi kullanılmıştır. Buna ek olarak benzer değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS istatistik yazılım paketi (Windows için sürüm 22.0, SPSS Inc., ABD) programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya vücut kitle indekslerine göre 48 normal kilolu (Grup I), 41 fazla kilolu(Grup II) ve 44 obez (Grup III), olmak üzere toplam 133 çocuk alınmıştır. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdir. Hastaların ortalama yaşı  $11.78 \pm 1.3$  (Aralık 5-17) idi. Ancak değişkenler normal dağılmadığı için aşağıdaki çalışmaya katılanların demografik bilgileri ve ölçülen değerleri tablolarda medyan ve 1. ve 3. interkuartil aralık (Q1-Q3)olarak ifade edilmiştir. Uç değerler Q0'ın başı ve Q4'ün sonunda bulunmaktadır. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı Tablo 5' de gösterilmektedir. VKİ'ye göre değişkenlerin dağılımı ise Tablo 7' de gösterilmektedir.

**Tablo 5.** Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı

Değişkenler	Kadın (n=83)	Erkek (n=50)	p
	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	
	13 (10 -14 )	11,5 (8 -15 )	0,146
Boy (cm)	154,5 (143,3 -161 )	150,75 (129,5 -163 )	0,288
Boy SDS	0,07 (-0,85 -0,94 )	0,27 (-0,64 -0,99 )	0,470
Ağırlık (kg)	62 (48,45 -83 )	61,95 (35,3 -78 )	0,371
Ağırlık SDS	2,21 (0,46 -3,23 )	1,89 (0,52 -2,6 )	0,226
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,12 (22,07 -32,31 )	26,68 (21,83 -31,18 )	0,499
VKİ SDS	2,37 (0,86 -2,97 )	2,09 (1,25 -2,8 )	0,305
FGF21 pg/ml	73,13 (40,79 -99,91 )	72,82 (45,83 -105,8 )	0,683
Nesfatin-1pg/ml	1,07 (0,62 -2,23 )	1,35 (0,72 -2,19 )	0,431
Adiponektin µg/ml	7,25 (6,47 -8,53 )	6,64 (5,69 -7,9 )	0,020*
İnsülin (mU/mL)	12,87 (9,61 -19,75 )	12,97 (8,06 -19,76 )	0,312
Glukoz (mg/dL)	87 (79 -95 )	89 (78 -94 )	0,876
HOMA-IR	2,74 (1,86 -4,46 )	2,8 (1,68 -4,38 )	0,511
TG (mg/dL)	104 (73 -136 )	96 (71 -146 )	0,996
T.Kol (mg/dL)	153 (132 -180 )	158,5 (139 -183 )	0,340
LDL (mg/dL)	90 (66 -108 )	91,5 (77 -115 )	0,403
HDL (mg/dL)	43 (38 -49 )	42,5 (37 -53 )	0,843
ALT (U/L)	21 (14 -43 )	25 (17 -41 )	0,275
AST (U/L)	38 (19 -54 )	43,5 (26 -56 )	0,062

\*p<0,05

Değişkenlerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, sadece Adiponektin değerleri kadın cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermektedir (p=0,02).

**Tablo 6.** VKİ'ye göre cinsiyet dağılımı

		VKİ Grup						P
		Grup I VKİ<25 (n=48)		Grup II 25<VKİ<29,99 (n=41)		Grup II VKİ≥30 (n=44)		
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kadın	29	60,4	27	65,9	27	61,4	0,857
	Erkek	19	39,6	14	34,1	17	38,6	

VKİ'ye göre cinsiyet dağılımına bakıldığında, gruplar arasında cinsiyet açısından belirgin bir farklılık olmadığı görülmektedir, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6) (p=0,857).

**Tablo 7.** VKİ'ye göre değişkenlerin dağılımı

Değişkenler	Grup I VKİ<25 (n=48)	Grup II 25<VKİ<29,99 (n=41)	Grup II VKİ≥30 (n=44)	p
	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	
Yaş (yıl)	10,5 (7 -14 ) <sup>b</sup>	12 (10-13 ) <sup>b</sup>	14 (13 -15 ) <sup>a</sup>	0,001*
Boy (cm)	139,25 (122,45-155,25) <sup>b</sup>	150,5 (140-161) <sup>b</sup>	158,8 (153-167,05) <sup>a</sup>	0,001*
Boy SDS	-0,07 (-0,89 -0,72 )	0,55 (-0,52-1,15)	0,16 (-0,77 -0,77)	0,091
Ağırlık (kg)	41,03 (28,15 - 50,73) <sup>c</sup>	62,9 (53,4-70) <sup>b</sup>	89,6 (76,9-105,8) <sup>a</sup>	0,001*
Ağırlık SDS	-0,29 (-0,9 -1,2 ) <sup>c</sup>	2,3 (1,66-2,96) <sup>b</sup>	3,15 (2,49 -4,36 ) <sup>a</sup>	0,001*
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	19,54 (16,13 - 22,73) <sup>c</sup>	27,99(26,54-28,76) <sup>b</sup>	33,78 (31,69-9,55) <sup>a</sup>	0,001*
VKİ SDS	0,12 (-0,64 -1,49 ) <sup>c</sup>	2,32 (2,1 -2,6) <sup>b</sup>	3,03 (2,73 -3,54 ) <sup>a</sup>	0,001*
FGF21 (pg/ml)	37,4 (30,21 -43,31) <sup>c</sup>	81,71(64,73-93,91) <sup>b</sup>	108,45(92,7-28,35) <sup>a</sup>	0,001*
Nesfatin-1 (pg/ml)	1,08 (0,54 -1,76 )	1,12 (0,72-2,19)	1,46 (0,8-3,43 )	0,054
Adiponektin (µg/ml)	7,96 (7,06 -8,95 ) <sup>a</sup>	6,99 (6,44 -8,42) <sup>a</sup>	5,81 (5,18-6,98 ) <sup>b</sup>	0,001*
İnsülin(mU/mL)	9,26 (7,43 -11,98 ) <sup>b</sup>	14,44 (9,8-18,27) <sup>b</sup>	19,89 (15,04-4,3) <sup>a</sup>	0,001*
Glukoz(mg/dL)	83,5 (68,5 -89,5 ) <sup>b</sup>	90 (86 -97) <sup>a</sup>	89,5 (84-95,5 ) <sup>a</sup>	0,001*
HOMA-IR	1,72 (1,47 -2,4 ) <sup>b</sup>	2,97 (2,21 -4,09) <sup>b</sup>	4,43 (3,22-5,59 ) <sup>a</sup>	0,001*

TG(mg/dL)	71 (68 -79,5) <sup>b</sup>	128 (94 -172) <sup>a</sup>	123 (102,5-70,5) <sup>a</sup>	0,001*
T.Kol(mg/dL)	137,5 (116 -156,5) <sup>b</sup>	157 (140 -178) <sup>a</sup>	166 (153 -197,5) <sup>a</sup>	0,001*
LDL(mg/dL)	76 (50 -100,5) <sup>b</sup>	92 (72 -108) <sup>ab</sup>	105 (83 -123) <sup>a</sup>	0,001*
HDL(mg/dL)	45 (38,5 -53)	43 (39 -49)	42 (36 -48,5)	0,195
ALT(U/L)	16,5 (12 -23) <sup>b</sup>	36 (20 -45) <sup>a</sup>	33,5 (17,5 -61,5) <sup>a</sup>	0,001*
AST(U/L)	43,5 (30 -56)	39 (25 -52)	29,5 (20,5 -56,5)	0,298

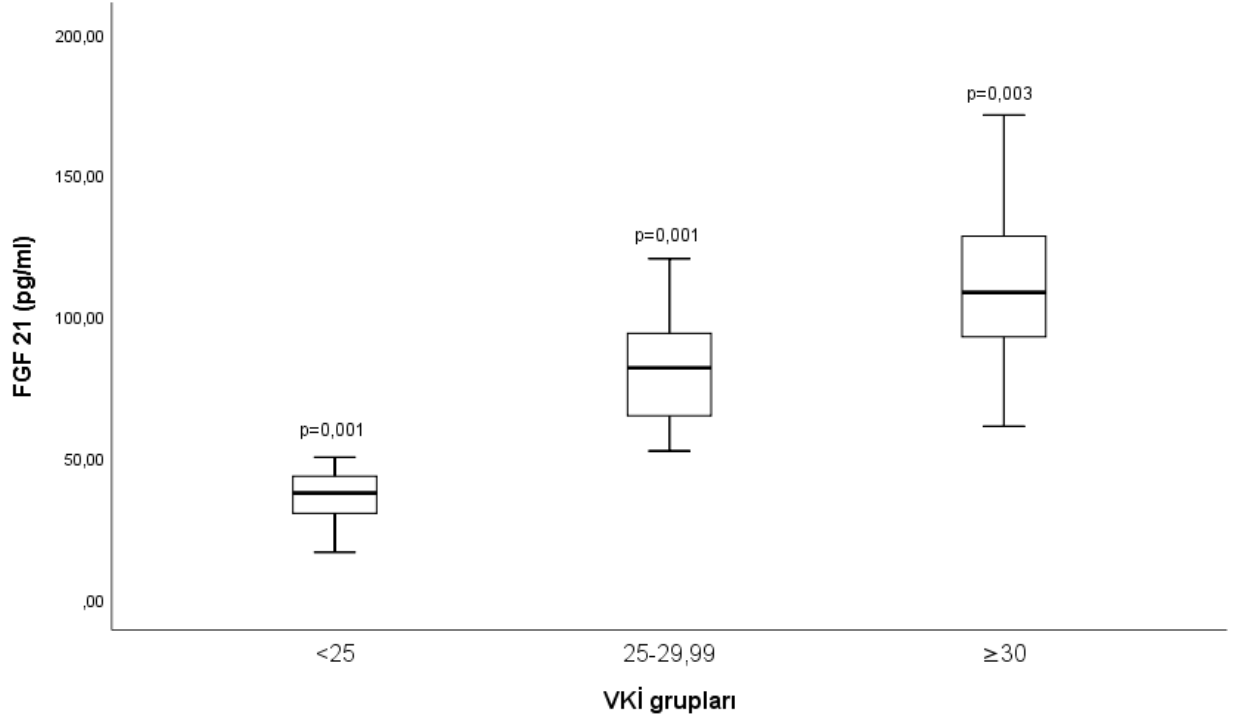
\*p<0,05; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı simgelemektedir.

**Tablo 8.** Obezite sınıflandırmasına göre değişkenlerin dağılımı.

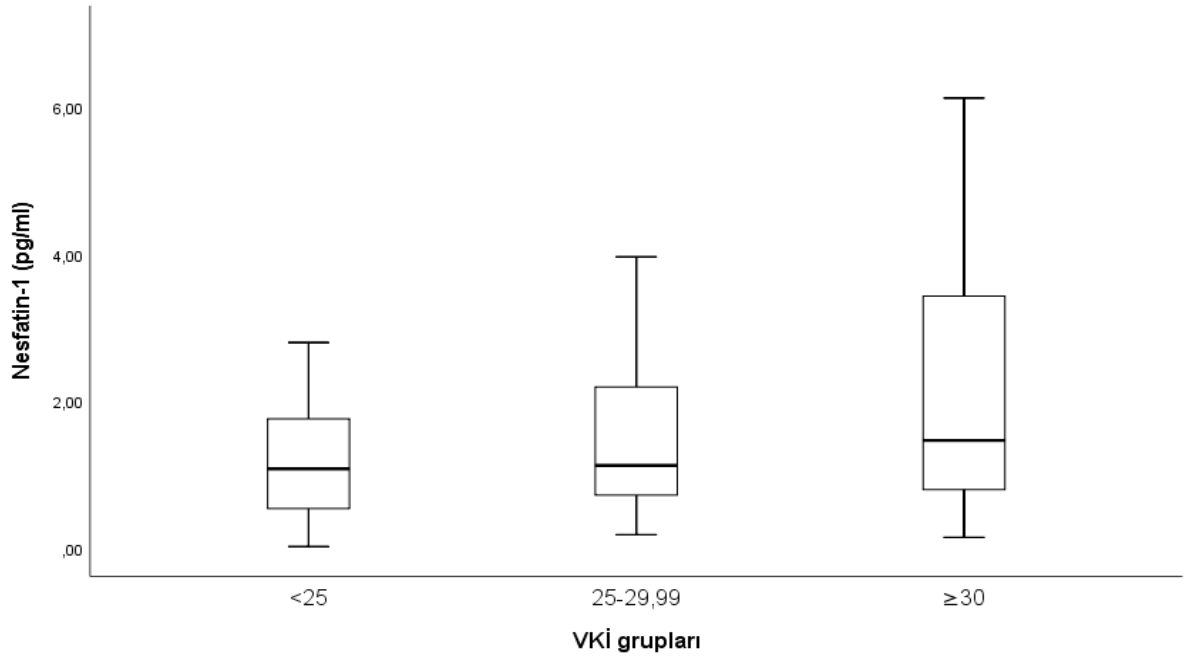
Değişkenler	Grup 1 (VKİ SDS≤1) Normal	Grup 2 (1<VKİ SDS≤2) Fazla kilolu	Grup 3 (2<VKİ SDS<2,33) Obez	Grup 4 (2,33≤VKİ SDS) Morbid Obez	P
	Median (Q1- Q3)	Median (Q1- Q3)	Median (Q1-Q3)	Median (Q1- Q3)	
Yaş	12 (7 -14)	11,5 (10 -13)	13 (12 -15)	13 (9 -14)	0,371
Boy	148 (123,7 - 156,3) <sup>b</sup>	150,6 (139,7 - 161) <sup>ab</sup>	156,3 (150,5 -166) <sup>a</sup>	154,4 (142 - 162) <sup>a</sup>	0,042*
Boy SDS	-0,52 (-1,09 - 0,44) <sup>b</sup>	-0,15 (-0,79 - 0,75) <sup>ab</sup>	0,33 (-0,32 -0,97) <sup>ab</sup>	0,4 (-0,52 - 1,07) <sup>a</sup>	0,037*
Ağırlık	39,5 (22,8 - 50,65) <sup>b</sup>	56,45 (45,3 - 64) <sup>c</sup>	69,4 (61,9 -79) <sup>ac</sup>	78 (60,4 - 100) <sup>a</sup>	0,001*
Ağırlık SDS	-0,7 (-1,25 - -0,06) <sup>b</sup>	1,38 (0,62 - 1,81) <sup>b</sup>	2,21 (1,93 -2,35) <sup>ab</sup>	3,09 (2,46 - 3,72) <sup>a</sup>	0,001*
VKİ	17,46 (15,51 - 19,78) <sup>b</sup>	24,8 (23,47 - 26,3) <sup>b</sup>	28,12 (27,38 - 28,76) <sup>ab</sup>	31,74 (28,98 - 35,57) <sup>a</sup>	0,001*
FGF21 pg/ml	37,69 (30,69 - 42,84) <sup>b</sup>	58,77 (37,12 - 80,21) <sup>b</sup>	83,33 (64,73 - 89,94) <sup>ab</sup>	99,5 (78,9 - 120,37) <sup>a</sup>	0,001*
Nesfatin-1 pg/ml	1,11 (0,54 -2,05)	1,2 (0,82 -1,62)	0,91 (0,62 -1,7)	1,31 (0,8 -2,79)	0,335
Adiponectin µg/ml	7,93 (7,17 - 8,97) <sup>a</sup>	6,97 (6,29 - 8,19) <sup>ab</sup>	7,86 (6,92 -9,06) <sup>a</sup>	6,57 (5,25 - 7,29) <sup>b</sup>	0,001*
İnsülin	9,4 (7,56 - 10,29) <sup>a</sup>	12,66 (6,82 - 18,53) <sup>ab</sup>	12,51 (9,8 - 16,53) <sup>ab</sup>	17,82 (12,26 - 24,14) <sup>b</sup>	0,001*
Glukoz	78 (68 -86) <sup>b</sup>	89,5 (77 -98) <sup>a</sup>	90 (86 -95) <sup>a</sup>	90 (84 -96) <sup>a</sup>	0,001*
HOMA-IR	1,67 (1,43 - 2,19) <sup>b</sup>	2,57 (1,58 - 3,93) <sup>ab</sup>	2,81 (2,08 -4,09) <sup>ab</sup>	3,84 (2,67 - 5,45) <sup>a</sup>	0,001*
TG	71 (68 -75) <sup>b</sup>	92 (69 -164) <sup>a</sup>	138 (102 -173) <sup>a</sup>	122 (92 -144) <sup>a</sup>	0,001*
T.Kol	132 (111 -152) <sup>b</sup>	149 (139 - 167) <sup>ab</sup>	159 (140 -189) <sup>a</sup>	167 (149 - 187) <sup>a</sup>	0,001*
LDL	67 (47 -95) <sup>b</sup>	79 (64 -105) <sup>ab</sup>	86 (80 -98) <sup>ab</sup>	103 (84 -119) <sup>a</sup>	0,001*
HDL	46 (39 -53)	47,5 (41 -53)	42 (40 -49)	41 (36 -48)	0,070
ALT	16 (12 -20) <sup>b</sup>	26,5 (14 -37) <sup>ab</sup>	39 (18 -53) <sup>a</sup>	31 (18 -49) <sup>a</sup>	0,001*
AST	53 (41 -60) <sup>a</sup>	36 (21 -47) <sup>b</sup>	33 (17 -55) <sup>ab</sup>	27 (21 -54) <sup>b</sup>	0,001*

Çocukların yaş, boy, ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, FGF-21, Adiponektin, insülin, glukoz, HOMA-IR, TG, TKol, LDL ve ALT değerleri VKİ gruplarına istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Çocukların boy SDS, Nesfatin-1, HDL ve AST değerleri ise VKİ gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ )(Tablo 9).

**Şekil 4.** VKİ'ye göre serum FGF21 düzeyleri.

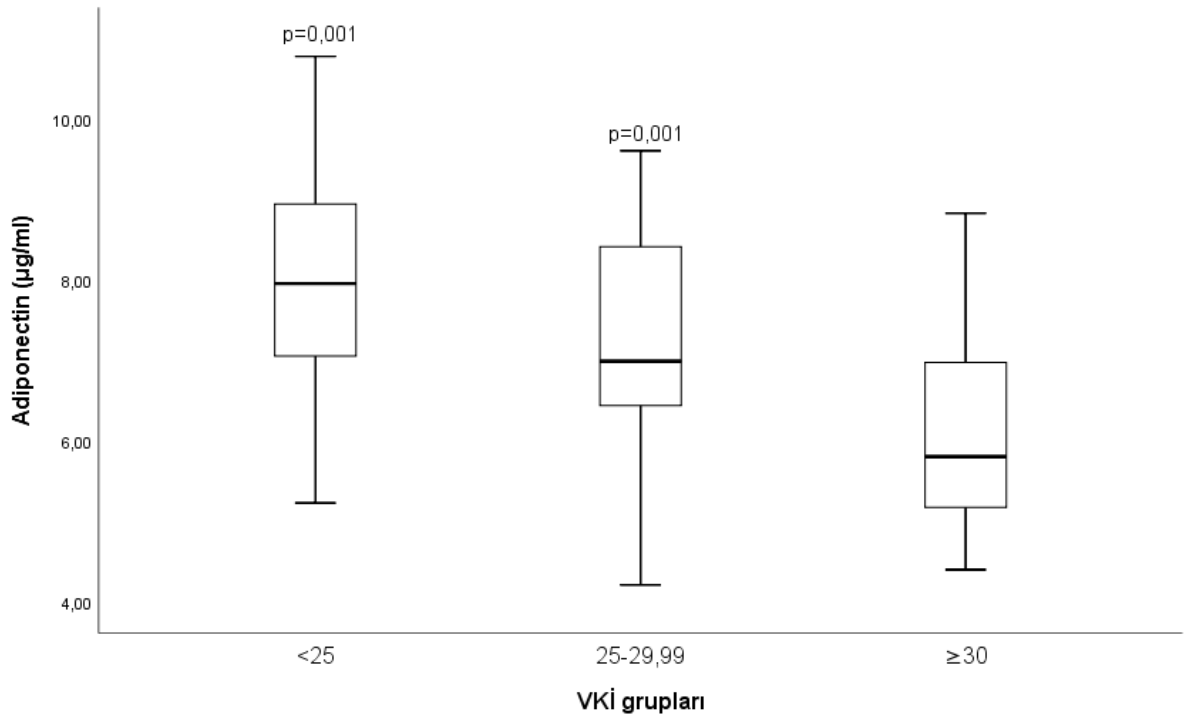


Serum FGF-21 seviyeleri normal kilolularda 37,4 (30,21 -43,31), fazla kilolularda 81,71(64,73-93,91) ve obez grupta ise 108,45(92,7-28,35) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre gruplar arası değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,0001$ )(Şekil 4).



**Şekil 5.** VKİ'ye göre Serum Nesfatin-1 seviyeleri

Serum Nesfatin-1 seviyeleri normal kilolularda 1,08 (0,54 -1,76), fazla kilolularda 1,12 (0,72-2,19) ve obez grupta ise 1,46 (0,8-3,43) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre gruplar arası değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,054$ )(Şekil 5).



**Şekil 6.** VKİ'ye göre Serum Adiponektin seviyeleri

Serum Adiponektin seviyeleri normal kilolularda 7,96 (7,06 -8,95), fazla kilolularda 6,99 (6,44 -8,42) ve obez grupta ise 5,81 (5,18-6,98) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre normal kilolular ile fazla kilolu gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmediği halde obez grupta ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ( $p=0,0001$ )(Şekil 6).

Tüm değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır(Tablo 9), elde edilen bulguların bazıları aşağıdaki gibidir:

VKİ ile FGF21 arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=0,758$ ).

VKİ ile Nesfatin-1 arasında pozitif yönde, çok düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,37$ ;  $r=0,181$ ).

VKİ ile Adiponektin arasında negatif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=-0,475$ ).

VKİ ile insülin düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=0,567$ ).

VKİ ile glukoz arasında pozitif yönde, düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,334$ ).

VKİ ile HOMA-IR skoru arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,607$ ).

VKİ ile Trigliserid arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,334$ ).

VKİ ile Total kolesterol arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,442$ ).

VKİ ile LDL kolesterol arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,373$ ).

VKİ ile HDL kolesterol arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,007$ ;  $r=-0,234$ ).

VKİ ile ALT arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,434$ ).

VKİ ile AST arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,02$ ;  $r=-0,200$ ).

Nesfatin-1 ile boy ölçümleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur( $p=0,253$ ;  $r=0,1^{**}$ ).

Nesfatin-1 ile vücut ağırlığı arasında negatif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,087$ ;  $r=0,149^{**}$ ).

Nesfatin-1 ile Ağırlık SDS arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki olduğu bulunmuştur( $p=0,44$ ;  $r=0,067^{**}$ ).

Nesfatin-1 ile VKİ SDS arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur( $p=0,183$ ;  $r=0,116^{**}$ ).

Nesfatin-1 ile Adiponektin arasında negatif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,367$ ;  $r=-0,079^*$ ).

Nesfatin-1 ile FGF21 arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur( $p=0,004$ ;  $r=0,249$ ).

Nesfatin-1 ile insülin düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,015$ ;  $r=0,211^{**}$ ).

Nesfatin-1 ile glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,105$ ;  $r=0,141$ ).

Nesfatin-1 ile HOMA-IR skoru arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,006$ ;  $r=0,239$ ).

Nesfatin-1 ile Trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,005$ ;  $r=0,242$ ).

Nesfatin-1 ile Total kolesterol arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $r=-0,281$ ).

Nesfatin-1 ile LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,644$ ;  $r=0,04$ ).

Nesfatin-1 ile HDL kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki olduğu bulunmuştur( $p=0,374$ ;  $r=-0,078$ ).

Nesfatin-1 ile ALT düzeyleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,034$ ;  $r=0,184$ ).

Nesfatin-1 ile AST düzeyleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,432$ ;  $r=0,069$ ).

Adiponektin ile boy ölçümleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur( $p=0,012$ ;  $r=-0,218$ ).

Adiponektin ile vücut ağırlığı arasında negatif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=-0,423$ ).

Adiponektin ile Ağırlık SDS arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=0-,369$ ).

Adiponektin ile VKİ SDS arasında negatif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=-0,402$ ).

Adiponektin ile FGF21 arasında negatif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,007$ ;  $r=-0,455$ ).

Adiponektin ile insülin düzeyleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=-,365$ ).

Adiponektin ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,053$ ;  $r=-0,168$ ).

Adiponektin ile HOMA-IR skoru arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=-0,400$ ).

Adiponektin ile Trigliserid düzeyleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,003$ ;  $r=-0,256$ ).

Adiponektin ile Total kolesterol arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $r=-0,281$ ).

Adiponektin ile LDL kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,012$ ;  $r=-0,217$ ).

Adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki olduğu bulunmuştur( $p=0,562$ ;  $r=0,051$ ).

Adiponektin ile ALT düzeyleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,005$ ;  $r=-0,243$ ).

Adiponektin ile AST düzeyleri arasında pozitif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,23$ ;  $r=0,105$ ).

FGF21 ile boy ölçümleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=0,324$ ).

FGF21 ile vücut ağırlığı arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,659$ ).

FGF21 ile Ağırlık SDS arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=0,566$ ).

FGF21 ile VKİ SDS arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur( $p=0,0$ ;  $r=0,680$ ).

FGF21 ile insülin düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,575$ ).

FGF21 ile glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,406$ ).

FGF21 ile HOMA-IR skoru arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,625$ ).

FGF21 ile Trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,516$ ).

FGF21 ile Total kolesterol arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,342$ ).

FGF21 ile LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $r=0,286$ ).

FGF21 ile HDL kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,036$ ;  $r=-0,182$ ).

FGF21 ile ALT düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,346$ ).

FGF21 ile AST düzeyleri arasında negatif yönde, çok düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,122$ ;  $r=-0,140$ ).

**Tablo 9.** Değişkenler arasındaki ilişkileri gösteren Pearson korelasyon analizi

DEĞİŞKEN	Boy	Boy SDS	Ağırlık	Ağırlık SDS	VKI	VKI SDS	FGF 21	Nesfatın-1	Adiponektin	İnsülin	Glukoz	HOMA-IR	TG	T.Kol	LDL	HDL	ALT	AST																				
Yaş	r	0,809***	r	0,300***	r	0,691***	r	0,087	r	0,461***	r	0,126	r	0,246***	r	0,092	r	0,162	r	0,266***	r	0,103	r	0,288***	r	0,265***	r	0,118	r	0,091	r	-0,174*	r	0,112	r	0,009		
Boy	p	0	p	0	p	0,318	p	0	p	0,147	p	0,004	p	0,291	p	0,063	p	0,063	p	0,002	p	0,24	p	0,001	p	0,002	p	0,175	p	0,296	p	0,045	p	0,2	p	0,916		
Boy SDS	p	1	p	0,168	p	0,804***	p	0,252***	p	0,499***	p	0,179*	p	0,324***	p	0,218*	p	0,218*	p	0,384***	p	0,205*	p	0,411***	p	0,348***	p	0,173	p	0,118	p	0,178	p	0,16	p	0,225***	p	0,897
Ağırlık	r	0,053	r	0,168	r	0,118	r	0,413***	r	0,072	r	0,199*	r	0,143	r	0,007	r	-0,062	r	0,103	r	0,161	r	0,107	r	0,09	r	0,103	r	0,072	r	0,05	r	0,185*	r	0,584	r	0,053
Ağırlık SDS	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177	p	0,177
VKI	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003	r	0,003
VKI SDS	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408	p	0,408
FGF 21	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039	r	0,022	r	0,039
Nesfatın-1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1	p	0,1
Adiponektin	r	0,253	r	0,933	r	0,087	r	0,44	r	0,037	r	0,183	r	0,004	r	0,079	r	0,367	r	0,015	r	0,105	r	0,006	r	0,005	r	0,311	r	0,644	r	0,374	r	0,034	r	0,432	r	0,253
İnsülin	p	0,218*	p	0,062	p	-0,423**	p	-0,369**	p	-0,475**	p	-0,402**	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367	p	0,367
Glukoz	r	0,012	r	0,48	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0	r	0,0
HOMA-IR	p	0,384***	p	0,103	p	0,588***	p	0,443***	p	0,567**	p	0,475**	p	0,575***	p	0,211*	p	-0,365**	p	0,230**	p	0,968**	p	0,427**	p	0,478**	p	0,002	p	0,001	p	0,012	p	0,562	p	0,005	p	0,23
TG	r	0,046	r	0,236	r	0,274**	r	0,330**	r	0,373**	r	0,407**	r	0,286**	r	0,04	r	0,001	r	0,131	r	0,292**	r	0,183*	r	0,195*	r	0,941**	r	0,026	r	0,181*	r	0,171*	r	0,069	r	0,16
T.Kol	p	0,178	p	0,409	p	0,001	p	0	p	0	p	0	p	0,001	p	0,644	p	0,051	p	0,133	p	0,001	p	0,035	p	0,024	p	0,941**	p	0,026	p	0,181*	p	0,171*	p	0,069	p	0,16
LDL	r	0,066	r	0,57	r	0,006	r	0,022	r	0,007	r	0,021	r	0,036	r	0,374	r	0,562	r	0,09	r	0,952	r	0,085	r	0,013	r	0,066	r	0,765	r	0,81	r	0,186	r	0,085	r	0,042
HDL	p	0,009	p	0,033	p	0	p	0	p	0	p	0	p	0	p	0,034	p	0,005	p	0,014	p	0,001	p	0,002	p	0	p	0,001	p	0,037	p	0,81	p	0	p	0,352**	p	0,042
ALT	r	-0,01	r	-0,048	r	-0,147	r	-0,229**	r	-0,200*	r	-0,268**	r	-0,14	r	0,069	r	0,105	r	-0,152	r	0,001	r	-0,177*	r	-0,13	r	-0,16	r	-0,171*	r	0,115	r	0,352**	r	0,186	r	0,042
AST	p	0,897	p	0,584	p	0,092	p	0,008	p	0,021	p	0,002	p	0,122	p	0,432	p	0,23	p	0,08	p	0,08	p	0,042	p	0,13	p	0,069	p	0,05	p	0,186	p	0	p	0,042	p	0,186

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bir çalışmada nesfatin-1 konsantrasyonunun ile VKİ, vücut yağ yüzdesi ve vücuttaki yağ ağırlığı ile arasında negatif korelasyon olduğunu, açlık nesfatin-1 seviyesinin yüksek VKİ değerlerine sahip deneklerde obez olmayan deneklere göre ciddi oranda düşük olduğunu ortaya koyulmuştur(91). Ancak başka bir çalışmada anoreksiya nevroza hastalarının serum nesfatin-1 düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve VKİ değerleriyle arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür(92).

Nesfatin-1 glukoz seviyesini düşürücü etki göstererek glukoz homeostazında rol oynar ve termojenezi artırarak vücudun enerji sarfiyatına etki eden bir yer alır. Anksiyete gelişiminde ve depresyonda yer almakla beraber, erkek ve kadınlardaki farklı seviyelerinden dolayı da cinsiyet farklılıklarına göre çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmüştür. Kardiyak kontraktilitede artış, aort genişlemesi gibi etkilerinden dolayı en çarpıcı etkilerinin kardiyovasküler sistem üzerinde olduğu görülmüştür(93).

Nesfatin-1 in yarılanma ömrünün 9-10 dakika olduğu rapor edilmiştir(94, 95). Buna rağmen Nesfatin-1 kan glukoz düzeyi yüksek olan farelerde saatlerce süren anti-hiperglisemik etki göstererek hücre içi etkilerinin uzun süreli olduğunu düşündürmüştür(96).

Sirkadiyen saatten bağımsız olarak nesfatin-1 enjekte edildiğinde 2 gün boyunca besin alımında azalma olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca doza uygulanan sirkadyen saate bağımlı olarak ya hemen ya da ufak bir gecikmeyle vücut ısısını yükselttiği ortaya koyulmuştur. 48 saatlik gözlem esnasında hafif faz uygulamasında vücut sıcaklığı yüksekliği devam etmiş, vücut sıcaklığının saate bağlı değişimleri olmadan aynı seviyede kaldığı görülmüştür. Hafif faz uygulamasından sonra kalp atım hızı geçici olarak artış göstermiştir(97).

Nesfatin-1 farelerde günlük besin alımını ve gastrointestinal motiliteyi baskılar(98). Ayrıca doza bağımlı olarak gastrik asit salınımını bastırır(99). Sıçanlarda nesfatin-1 enjeksiyonu gastrik boşalmayı azaltmıştır(56). Nesfatin-1'in efferent vagal nöron aktivasyonuna etki etmesine kanıt olarak, nesfatin-1 uygulanan farelerin vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğindeki c-Fos-pozitif nöronlarında kontrol grubuna kıyasla 16 kat artış gözlenmesinden ileri gelmektedir(99). Enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki karmaşık denge vücut ağırlığının kontrolünü sağlamaktadır. Bu enerji dengesi beyinde

hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir(100). NUCB2/Nesfatin-1'in eksprese edildiği bölge, yeme davranışından sorumlu hipotalamik bölgede yer almaktadır(101).

Metabolik sendromu olan sıçanların serumlarındaki nesfatin-1 düzeyleri, kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir. Metabolik sendromu olan sıçanların reproduktif organ dokularındaki nesfatin-1 miktarları ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(102).

Nesfatin-1 son zamanlarda yetişkinlerde obeziteyle ilişkili insülin direnci rahatsızlıklarında rol oynayan bir peptid olarak nitelendirilmiştir. Çalışmada insülin direnci bağımlı obezitesi olan çocuklarda serum nesfatin-1 değerleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak henüz obezite ve nesfatin-1 arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış ve çocuklarda obezitede yeterince çalışılmamıştır. (103). Bizim çalışmamızda fazla kilolu ve obez çocukların VKİ değerleriyle normal VKİ aralığına sahip çocukların serum nesfatin-1 değerleri kıyaslandığında anlamlı, çok düşük bir ilişki olduğu ortaya çıktı ( $p<0,037$ ;  $r=0,181$ ).

İnsanda azalmış adiponektin düzeylerinin tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsanlarda ve kemirgenlerde yapılan çalışmalar adiponektinin insülin duyarlılığı, glukoz ve lipit metabolizmasının yanında kardiyovasküler homeostazda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Obezite, diyabet ve ateroskleroz için insan ve hayvan modellerinde yürütülen güncel çalışmalar, bu metabolik hastalıklarda adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin potansiyel rolünü bildirmiştir(11).

İnsanlar ve fareler üzerinde adiponektin genindeki genetik mutasyonlarla ilgili yapılan bir çalışmada, adiponektinin metabolik sendromda anahtar bir rol oynadığı görülmüştür. Obezitede, özellikle viseral yağ birikimi olan obezitede hipoadiponektinemi, genetik hipoadiponektinemiden daha sık gözlenmiştir(104).

Adiponektin konsantrasyonlarının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunduğu çalışmalar yapılmıştır( $7,4\pm 2,9$  vs.  $5,4\pm 2,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p<0.0001$ ). Bu çalışmada adiponektin ve VKİ arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur( $r=-0,333$ ). (105). Bizim çalışmamızda da adiponektin konsantrasyonları kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha yüksek bulundu( $7,38 \pm 1,45$  vs.  $6,77 \pm 1,43$ ) ve adiponektin ve VKİ arasında negatif korelasyon gözlendi( $r=-0,475$ ).

Omental adipositlerden salgılanan adiponektin düzeyleri üzerine yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyleri ve VKİ arasında negatif yönde kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuştur.( $p=0,013$ ,  $r=-0,78$ )(78).

Farklı etnik grupları içeren, obezite ve tip 2 diyabetin düşük adiponektin seviyeleri ile ilişkili olduğu ve hipoadiponektineminin vücut yağ oranı ve glukoz intöleransından ziyade insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada adiponektin ve insülin seviyesi arasında negatif korelasyon ( $r=-0,63$ ) olarak bildirilmiştir(106). Bizim çalışmamızda da adiponektin ve insülin seviyesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır( $r=-0,365$ ).

12'si metabolik sendromlu olan 78 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada serum FGF21 seviyeleri, metabolik sendroma sahip olan çocuklarda obez ve fazla kilolu olmayanlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir, yüksek FGF21 değerleri metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir. FGF21'in metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların erken teşhisinde potansiyel bir belirteç olabilmesi için daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir(107).

Yapılan çalışmalarda, organizmanın adipoz dokularında FGFR21'in FGF21'in metabolik etkilerinin çoğunluğunu başlatan anahtar bir rolü olduğu belirtilmiştir. Bu hipotezi destekleyen olgu lipodistrofik farelerin FGF21 tedavisine yanıt vermemesine ilişkin bulgulardır(108) ve adipoz doku FGF21'inden yoksun farelerde metabolik eksiklikler gözlenmiştir(109).

FGF21'in sabah açlık düzeyleri, 76 sağlıklı obez olmayan denekte 21 pg/mL ve 5300 pg/mL arasında yaklaşık 250 kat kadar geniş bir yelpazede bulunmuştur. Ek olarak normal deneklerde FGF21 ve serum kolesterol, TG, glukoz, VKİ, yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki saptanmamıştır. (110). Farelerde de ortalama seviye 450 pg/mL olarak rapor edilmiştir(86).

FGF21 bir çok metabolik yararlılık göstermesine rağmen, obezite ve obeziteye bağımlı kardiyometabolik sendromlarda dolaşımda yüksek seviyelerde gözlenmiştir ve bu durum FGF21 direnci gibi bir ifade düşündürebilir. Obez sıçanlarda FGF21'in kardiyoprotektif etkileri, zayıf sıçanlara göre daha az etki gösterdiği bildirilmiştir(111).

FGF21, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir ve aynı anda birkaç metabolik sendromla ilişkili kusuru tersine çevirdiği için metabolik hastalıkların tedavisi için umut verici bir ilaç adaydır. FGF21, obez hayvanların ağırlığının ve vücut yağlanmasının yanı sıra hepatosteatoz, hiperglisemi ve dislipidemiye azaltır ve bu nedenle gelişmiş insülin duyarlılığı ile ilişkilidir(112, 113).

Önceki çalışmalar FGF21'in etki mekanizmasının özellikle karaciğerde insülin duyarlılığının artırılması yoluyla gerçekleştiğini ileri sürmüştür(114) Buna ek olarak FGF21'in farmakolojik dozlarının hipoglisemiye yol açmadan glukoz düzeylerinde düşüşe neden olması, insüline benzemekten ziyade insülin duyarlılığını artırıcı olduğunu düşündürmüştür(87).

Kalp FGF21 üretiminde yer alan bir bölge veya hedef olmamasına rağmen son zamanlardaki bulgular FGF21'in kardiyak fonksiyonlar üzerinde önemli etkileri olduğunu özetleyen çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda bulgular patolojik koşullar açısından FGF21'in kalp üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Bu açıdan, patolojik kalp rahatsızlıklarında önleyici ve hatta tersine çevirici bir etki ve dolayısıyla kalp hastalığı gelişimini yavaşlatma olasılığı büyük önem taşımaktadır(115).

FGF21-kemik etkileşimi arasındaki ilişkilerle ilgili hayvan biyolojisinde yeni bilgiler veren çalışmalar yapılmıştır. Farmakolojik FGF21 uygulamaları veya FGF21'in fazla eksprese edildiği durumlarda kemik kaybı meydana gelirken, güncel çalışmalar fizyolojik koşullarda FGF21 ve kemik mineral dansitesi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermektedir. FGF21'in iskelet metabolizması üzerindeki etkilerinin dolaşımdaki FGF21 konsantrasyonuna dolayısıyla doku maruziyetine bağlı olması imkanlar dahilindedir(116).

Glukoz yükleme tahlillerinde ilk takipteki analizler, FGF21'in yeni ve benzersiz bir mekanizması olduğunu ortaya çıkarmıştır. Uygulama sonrasında FGF21, insülin bağımsız ancak insülin aktivitesine katkı yapan bir etki göstermiştir. FGF21'in glukoz alımında güçlü bir yanıt üretmek için hücrelerde birkaç saat boyunca kalması gerekiyordu ve bu etki, protein sentezi inhibitörü olan sikloheksimid tarafından kayda değer bir ölçüde baskılanmıştır(87).

Bizim çalışmamızda, fazla kilolu ve obez çocuklardaki FGF21 değerlerinin VKİ baz alındığında kontrol grubuna göre pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu ortaya çıktı( $p < 0,05$ ,  $r = 0,758$ ).

## 5.1. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim dalı polikliniğine obezite şikayeti ile başvuran 41 fazla kilolu ve 44 obez çocuk alınmıştır. Hastaların % 63,7'si kız, % 34,3'ü erkek olarak belirlenmiştir. 48 birey içeren normal kilolu çocuk grubu ise yaş ve cinsiyet dağılımları diğer çocuklarla uyumlu olan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Tüm deneklerin ortalama yaşı  $11.78 \pm 1.3$  yıl (5-17) tespit edilmiştir. Buna göre polikliniğine obezite şikayeti ile başvuran çoğunluğunu kız çocukların oluşturduğu görülmüştür.

Değişkenlerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında ise sadece adiponektin değerleri kız cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermiştir ( $p=0,02$ ). VKİ gruplarına göre çocukların yaş, boy, ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, FGF-21, Adiponektin, insülin, glukoz, HOMA-IR, TG, TKol, LDL ve ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0,05$ ). Çocukların boy SDS, Nesfatin-1, HDL ve AST değerleri ise çocukların boy SDS, Nesfatin-1, HDL ve AST değerleri ise VKİ gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda serum nesfatin-1 seviyelerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, adiponektin ve FGF21 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı belirgin fark gözlenmiştir.

Tüm değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. VKİ ile FGF21 ve HOMA-IR skoru arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,758$  ve  $p=0,0$ ;  $r=0,607$ ). VKİ ile insülin, Trigliserid, Total kolesterol ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,567$ ,  $p=0,0$ ;  $r=0,334$ ,  $p=0,0$ ;  $r=0,442$  ve  $p=0,0$ ;  $r=0,434$ ). VKİ ile glukoz ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0$ ;  $r=0,334$  ve  $p=0,0$ ;  $r=0,373$ ). VKİ ile Nesfatin-1 arasında pozitif yönde, çok düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,37$ ;  $r=0,181$ ). VKİ ile HDL kolesterol, AST ve

adiponektin seviyeleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur( $p=0,007$ ;  $r=-0,234$ ,  $p=0,02$ ;  $r=-0,200$  ve  $p=0,0$ ;  $r=-0,475$ ).

Bu çalışmanın kısıtlılıklarının, neden ve sonuç arasında ayırım yapmayan, kesitsel ve tek merkezli bir çalışma olması, örnek sayılarımızın nispeten sınırlı olması ve denek yaşlarının daha dar bir aralıkta tutulmaması olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca insülin direncini tespit ederken altın standart olan öglisemik klemp yönteminin uygulanması zor olduğundan daha az duyarlı olan HOMA-IR yöntemini kullanmış olmamız da çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Ancak bulgularımızın, gelecekteki obezite ile ilgili çalışmalara ışık tutabileceği ve bizim ya da diğer bilim insanlarının yüksek sayıda popülasyonlarda yapacağı ilave çalışmalarla desteklenerek literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Adiponektin ve FGF21 obezitenin tanı ve tedavisinde terapötik etkilerini araştırmak için yaptığımız çalışma fikir verici niteliktedir. Ancak daha net sonuçlar alabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Wright SM, Aronne LJJAR. Causes of obesity. 2012;37(5):730-2.
2. Friedman JM. Obesity in the new millennium. 2000;404(6778):632.
3. Reilly JJ, Society. Childhood obesity: An overview. 2007;21(5):390-6.
4. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. 2012;307(5):491-7.
5. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. 2008;8(1):1-10.
6. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. 2000;320(7244):1240.
7. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. 1991;65(2):105-14.
8. Flodmark C-E, Lissau I, Moreno L, Pietrobelli A, Widhalm K. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. 2004;28(10):1189-96.
9. Baden MY, Hu FB, Huang TJ. Prospective Study of Long-Term Interrelationships Among Adiposity-Associated Biomarkers in Women. 2020;28(2):452-9.
10. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. 2003;133(3):925S-32S.
11. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. 2017;18(6):1321.
12. de Dios O, Herrero L, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Sex-specific association of plasma nesfatin-1 concentrations with obesity in children. 2019;14(12):e12567.
13. Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory peptide nesfatin-1 and its relationship with metabolic syndrome. 2019;51(3):280.
14. Lewis JE, Monnier C, Marshall H, Fowler M, Green R, Cooper S, et al. Whole-body and adipose tissue-specific mechanisms underlying the metabolic effects of fibroblast growth factor 21 in the Siberian hamster. 2020;31:45-54.
15. Identification EPot, Overweight To, Adults Oi, Heart N, Lung, Institute B, et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
16. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açıkel M. Obezite ve metabolik sendrom. 2008;6(3):168-74.
17. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. Oxford University Press; 2008.
18. Kuczmarski RJ. CDC growth charts: United States: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2000.
19. Group WMGRS, de Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. 2006;95:76-85.
20. Katzmarzyk P. The Canadian obesity epidemic, 1985–1998. 2002;166(8):1039-40.
21. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. 2010;375(9727):1737-48.
22. Lakshman R, Elks CE, Ong KK. Childhood obesity. 2012;126(14):1770-9.
23. Epstein LH, Wing RR, Valoski AJ. Childhood obesity. 1985;32(2):363-79.
24. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. 2012;7(4):284-94.

25. Gönç EN, Özön ZA, Alikashiöglu A, Kandemir NJCSvHD. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısai yaklaşım. 2015;58(2).
26. Bloom DE, Chisholm D, Jané-Llopis E, Prettner K, Stein A, Feigl A. From burden to" best buys": reducing the economic impact of non-communicable disease in low-and middle-income countries. Program on the Global Demography of Aging; 2011.
27. Ogden CL. Obesity among adults in the United States: no change since 2003-2004: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2007.
28. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KMJG. The epidemiology of obesity. 2007;132(6):2087-102.
29. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WHJNEjom. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. 1997;337(13):869-73.
30. Türkiye Beslenme Ve Sağlık Araştırması, Beslenme Durumu Ve Alışkanlıkların Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. 2010.
31. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBI) Projesi Araştırma Raporu, Ankara. 2011.
32. Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması COSI TUR, T.C. Sağlık Bakanlığı. 2016.
33. Eker E, Şahin MJSTED. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. 2002;11(7):246.
34. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.
35. ULUTAŞ A, Pınar A, Züleyha S, Erdal SJZKTB. Okul çağındaki 6-18 yaş arası obez çocuklarda obezite oluşumunu etkileyen faktörlerin araştırılması. 2014;45(4):192-6.
36. Kumar S, Kelly AS, editors. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2017: Elsevier.
37. Kiess W, Wabitsch M, Maffei C, Sharma AM. Metabolic syndrome and obesity in childhood and adolescence: Karger Medical and Scientific Publishers; 2015.
38. Daniels SJJoo. Complications of obesity in children and adolescents. 2009;33(1):S60-S5.
39. Dietz WHJP. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. 1998;101(Supplement 2):518-25.
40. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WVJTAjocn. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. 1996;64(1):12-7.
41. Wilcox GJCbr. Insulin and insulin resistance. 2005;26(2):19.
42. Kahn BB, Flier JSJTJoci. Obesity and insulin resistance. 2000;106(4):473-81.
43. Y. A. İnsülin direncinde tani testleri. . Journal Clinic Medicine. 2005.
44. Güven GS, Gürlek AJAM. Metabolik sendrom ve insülin direnci. 2004;35(2):96-9.
45. DEFRONZO RAJDr. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. 1997;5:177-266.
46. Moloney F, Yeow T-P, Mullen A, Nolan JJ, Roche HMJTAjocn. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. 2004;80(4):887-95.
47. Isomaa BJLs. A major health hazard: the metabolic syndrome. 2003;73(19):2395-411.
48. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns S, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. 2004;8(21).
49. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi FJTJop. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) dietary pattern is associated with reduced incidence of metabolic syndrome in children and adolescents. 2016;174:178-84. e1.
50. Greenway FL, Smith SRJN. The future of obesity research. 2000;16(10):976-82.
51. Stengel AJP. Nesfatin-1—More than a food intake regulatory peptide. 2015;72:175-83.

52. Akin Ş, Gülçiçek N, Yazgan Aksoy D, Karakaya J, Usman A. Increased serum nesfatin-1 levels in patients with impaired glucose tolerance. 2017.
53. Shimizu H, Tsuchiya T, Sato N, Shimomura Y, Kobayashi I, Mori MJDc. Troglitazone reduces plasma leptin concentration but increases hunger in NIDDM patients. 1998;21(9):1470-4.
54. Oh S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. 2006;443(7112):709-12.
55. Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Taché YJNl. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. 2009;452(3):241-6.
56. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. 2009;150(11):4911-9.
57. Gonzalez R, Perry R, Gao X, Gaidhu M, Tsushima R, Ceddia R, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. 2011;152(10):3628-37.
58. Vona-Davis L, McFadden DJCtimc. NPY family of hormones: clinical relevance and potential use in gastrointestinal disease. 2007;7(17):1710-20.
59. Pedrazzini T, Seydoux J, Künstner P, Aubert J-F, Grouzmann E, Beermann F, et al. Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. 1998;4(6):722-6.
60. Yosten GL, Samson WKJAJoP-R, Integrative, Physiology C. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. 2009;297(2):R330-R6.
61. Aydin B, Guvenc G, Altinbas B, Niaz N, Yalcin MJN. Modulation of nesfatin-1-induced cardiovascular effects by the central cholinergic system. 2018;70:9-15.
62. Shimizu M, Manome T, Kumami M, Matsumura K, Kanai K, Shimomura K, et al. Detection of NUCB2/nesfatin-1 in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. 2020;12(23):24134.
63. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. 2003;52(2):268-76.
64. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. 2003;423(6941):762-9.
65. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. 2003;278(11):9073-85.
66. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. 2003;278(41):40352-63.
67. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. 2001;7(8):941-6.
68. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. 2002;8(7):731-7.
69. Ravussin E, Smith SRJAotNYAoS. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. 2002;967(1):363-78.
70. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PEJNm. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. 2001;7(8):947-53.
71. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. 2002;8(11):1288-95.
72. Berg AH, Combs TP, Scherer PEJTIE, Metabolism. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. 2002;13(2):84-9.

73. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. 2000;20(6):1595-9.
74. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. 2001;50(5):1126-33.
75. Tsao T-S, Lodish HF, Fruebis JJEjop. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. 2002;440(2-3):213-21.
76. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti LJtoci. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. 2001;108(12):1875-81.
77. Saltiel ARJNm. You are what you secrete. 2001;7(8):887-8.
78. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. 2002;87(12):5662-7.
79. Parida S, Siddharth S, Sharma DJIjoms. Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in health and disease. 2019;20(10):2519.
80. Zha D, Wu X, Gao PJE. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. 2017;158(7):2022-34.
81. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen Y-F, Clutinger CK, Tigno XT, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. 2007;148(2):774-81.
82. Zhang F, Yu L, Lin X, Cheng P, He L, Li X, et al. Minireview: roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases. 2015;29(10):1400-13.
83. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh NJBeBA-GS, Expression. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. 2000;1492(1):203-6.
84. Beenken A, Mohammadi MJNrDd. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. 2009;8(3):235-53.
85. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic  $\beta$ -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. 2006;55(9):2470-8.
86. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier EJCm. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR $\alpha$  and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. 2007;5(6):426-37.
87. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. 2005;115(6):1627-35.
88. Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, Kurosu H, John GB, Wang L, et al. Research resource: comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. 2010;24(10):2050-64.
89. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RAJTjoce, et al. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2000;85(11):4053-9.
90. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z-G, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. 2008;57(5):1246-53.
91. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. 2010;73(4):484-90.
92. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. 2011;32(1):150-3.
93. Schalla MA, Stengel AJJotES. Current understanding of the role of nesfatin-1. 2018;2(10):1188-206.
94. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WAJP. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. 2007;28(12):2372-81.

95. Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood–brain barrier without saturation. 2007;28(11):2223-8.
96. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu J-NJB, communications br. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. 2010;391(1):1039-42.
97. Könczöl K, Pintér O, Ferenczi S, Varga J, Kovács K, Palkovits M, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. 2012;36(12):1514-21.
98. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. 2010;21(15):1008-11.
99. Xia Z-F, Fritze DM, Li J-Y, Chai B, Zhang C, Zhang W, et al. Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats. 2012;303(5):G570-G7.
100. Kuliczowska-Plaksej J, Milewicz A, Jakubowska JJGE. Neuroendocrine control of metabolism. 2012;28(sup1):27-32.
101. Foo K, Brismar H, Broberger CJN. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. 2008;156(3):563-79.
102. Catak Z, Aydin S, Sahin İ, Kuloglu T, Aksoy A, Dagli AFJN. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome. 2014;48(3):167-77.
103. Yin C, Liu W, Xu E, Zhang M, Lv W, Lu Q, et al. Copeptin and Nesfatin-1 Are Interrelated Biomarkers with Roles in the Pathogenesis of Insulin Resistance in Chinese Children with Obesity. 2020;76(4):223-32.
104. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura IJA, thrombosis,, biology v. Adiponectin and metabolic syndrome. 2004;24(1):29-33.
105. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. 2003;46(4):459-69.
106. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. 2001;86(5):1930-5.
107. Domouzoglou EM, Vlahos AP, Cholevas VK, Papafaklis MI, Chaliasos N, Siomou E, et al. Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic syndrome and endothelial function in children: a prospective cross-sectional study on novel biomarkers. 2021.
108. Véniant MM, Hale C, Helmering J, Chen MM, Stanislaus S, Busby J, et al. FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice. 2012;7(7):e40164.
109. Jonker JW, Suh JM, Atkins AR, Ahmadian M, Li P, Whyte J, et al. A PPAR $\gamma$ –FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis. 2012;485(7398):391-4.
110. Gälman C, Lundåsen T, Kharitonov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR $\alpha$  activation in man. 2008;8(2):169-74.
111. Geng L, Liao B, Jin L, Huang Z, Triggle CR, Ding H, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. 2019;26(10):2738-52. e4.
112. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. 2009;58(1):250-9.
113. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. 2008;149(12):6018-27.
114. Berglund ED, Li CY, Bina HA, Lynes SE, Michael MD, Shanafelt AB, et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. 2009;150(9):4084-93.
115. Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya FJFie. FGF21 and cardiac pathophysiology. 2015;6:133.
116. Lee P, Linderman J, Smith S, Brychta R, Perron R, Idelson C, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) and bone: is there a relationship in humans? 2013;24(12):3053-7.

## 7. EKLER

### 7.1. GAÜN Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izin formu

#### GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Serum Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 Seviyelerinin Vücut Kitle İndekslerine Bağlı Değişimlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	99

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0312 222 22 22 10-Dahili
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurui@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN VARSA TEMELİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI 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"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
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"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Serum Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 Seviyelerinin Vücut Kitle İndekslerine Bağlı Değişimlerinin Araştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	99	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/99	Tarih: 02.04.2020
	Sorumlu Araştırmacısı Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK olan "Çocuklarda Serum Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 Seviyelerinin Vücut Kitle İndekslerine Bağlı Değişimlerinin Araştırılması" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan şahsen başvuru yoluyla izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Muradiye NACAĞ	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜRULOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğ. Arş. Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine Aybükten YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KİCİKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETMENİ	Gaziantep Anaokulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

--

## 7.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Hasta Ve Sağlıklı Çocuklar İçin

### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteviniz.

### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Çalışmamızda çocuklarda vücut ağırlığı ile ilişkili olabilecek ve çocuğunuzun kanında bulunan Nesfatin-1, Adiponektin ve Fibroblast Growth Faktör 21 gibi bazı maddelerin seviyeleri ölçülecektir. Elde edilen değerlerin, yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı kullanılarak oluşturulan bir hesaplama sonucu ortaya çıkan vücut kitle indeksi dediğimiz bir ölçüt ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmemiz için çocuğunuzun 18 yaş altında olması gerekir. Ayrıca herhangi bir genetik veya sistemik hastalığı olmamalıdır.

### NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Sizin de bu araştırmaya **çocuğunuzun** katılmasını öneriyoruz. Bu araştırmaya **çocuğunuzu katıp katmamakta** serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Eğer araştırmaya **çocuğunuzu katmayı** kabul ederseniz, yukarıda belirttiğimiz ölçümleri yapmak için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarı kan alma birimi çocuk kan alma bölümünde çocuğunuzun kolundaki toplardamardan oturur pozisyonda 1 tüp (5 ml) kan alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde **çocuğunuzdan** alınan kan örneğinin derhal yok edileceğini ve hiçbir şekilde kullanılmayacağını taahhüt ederiz. Ayrıca çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Araştırma ile ilgili olarak **çocuğunuzun** kan vermek dışında hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

## **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak **çocuğunuzdan kan alınması** dışında hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

## **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 133'tür.

## **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Aç olarak sabah saat 8:00-10:30 arasında **çocuğunuzun kanını** verdikten sonra işleminiz tamamlanmış olacaktır. Bu araştırmada **çocuğunuzun yer alması** için öngörülen süre 10 dk'dır.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu çalışma yalnızca araştırma amaçlıdır. Araştırmada doğrudan yarar görmeniz beklenmeyecektir. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Bu çalışmada **çocuğunuzun** ön kolundan kan alınacaktır. Bu durumdan dolayı kan alma işlemiyle ilgili bayılma, ağrı ve/veya morarma riskler olabilir. Küçük bir olasılıkla iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

## **GEBELİK**

Gebelerde çalışılmayacaktır.

## **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

## **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Analiz edilen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak grup dışı olması durumunda araştırma dışı bırakılabilirsiniz.

## **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.


## **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

## **YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

## **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca, **çocuğunuzun** zorunlu olarak araştırma dışı tedavi almak durumunda kaldığında Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için  dan Prof. Dr Hülya ÇİÇEK'e başvurabilirsiniz.

## **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

**Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.**

## **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?**

Çalışmayı destekleyecek kurum Gaziantep Üniversitesi ve Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (BAPYB)' dir.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size ve çocuğunuza hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

## **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ve **çocuğunuza** ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. **Çocuğumu çalışmaya katmayı** isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, **çocuğuma** ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin **çocuğum için** bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		

<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<i>ADI &amp; SOYADI</i>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ</b>		<b>İMZASI</b>
<i>ADI &amp; SOYADI</i>		
<i>TARİH</i>		

<b>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<i>ADI &amp; SOYADI</i>		
<i>GÖREVİ</i>		
<i>TARİH</i>		

**“BU KISIM YALNIZCA KADIN GÖNÜLLÜLER TARAFINDAN  
DOLDURULACAKTIR”**

..... tarafından, araştırılmakta olan yeni bir ilacı alacağım ve bu ilacın gebelik durumunda özellikle ilk 3 ayda bebeğin organ gelişimi sırasında zararlı olabileceği nedeni ile klinik araştırma süresince gebe kalmamam gerektiği bana etraflıca açıklandı. Bu nedenle,

- Gebeysen ya da gebe kalmış olabileceğimi düşünüyorsam,
- Adet görmezsem ya da adetim gecikirse ya da normal adet düzenimde bir değişiklik (örneğin adet sırasında fazla kanama veya iki adet dönemi arası kanama) olursa,
- Doğum kontrol yöntemimi değiştirir ya da değiştirmeyi planlarsam,
- Ya da araştırma ilacı dışında herhangi bir ilacı kullanmak zorunda kalırsam

mutlaka ..... 'a haber vermemin gerekli olduğunu biliyorum.

KADIN GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
<i>ADI &amp; SOYADI</i>		
<i>TARİH</i>		

### 7.3 EK: Araştırmacı Özgeçmişi

2000 yılında Gaziantep'te doğdu. İlk ve orta öğrenimini Gaziantep'te tamamladıktan sonra 2010-2014 yılları arasında Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde Beslenme ve Diyetetik bölümünde lisans eğitimini tamamladı. 2018 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

