

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA BETATROFİN İLE NUTRİSYONEL VE
METABOLİK DURUMUN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bahriye SEMİZOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aysel VEHAPOĞLU

Haziran 2022

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aysel VEHAPOĞLU

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birim'i
Tarafından 20200812 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Haziran 2022

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama ve ihtisas sürecim boyunca bana desteğini hiç esirgemeyen, beni hep sabırla ve ilgi ile dinleyen, akademik olarak ve hasta ilişkilerinde kendisini rol model alıp gıpta ile izlediğim kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Aysel VEHAPOĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini sürekli hissettiğim değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a en içten duygularıyla çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günlerden itibaren bilgi ve tecrübelerini paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR, Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER'e, Doç. Dr. Güzide DOĞAN'a çok teşekkür ederim.

Varlığı ve yanımda oluşu ile ihtisas sürecimi keyifli ve dayanılır bir hale getiren, bu ihtisasa iyi ki başlamışım ki bu sayede tanışmışım dedirten, tüm zor ve mutlu günlerimde yanımda olan, yıldığım vazgeçmek istediğim her zorlukta beni geri çeviren, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili Dr. Çiğdem KORKMAZ'a teşekkür ederim.

Beraber uyum içerisinde çalıştığımız, her biri ile tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana hep inanan ve beni destekleyen, sürekli arkamda olduklarını hissettiren, sonsuz fedakarlıklar ile beni yetiştiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim, annem Filiz SEMİZOĞLU ve babam Kenan SEMİZOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim. Kız kardeşim Betül SEMİZOĞLU'na neşesi, güleryüzlülüğü ve motivasyonu ile bana güç verdiği için teşekkür ederim. Bana her zaman hayatta bir ablam varmış gibi hissettiren Eylem KARACA'ya ve bir baba sevgisiyle beni her daim saran her zorlukta yanımda olan hayat mücadelesine karşı kendimi daha güçlü hissetmemi sağlayan sevgili dayım Osman KARACA'ya teşekkür ederim.

Dr. Bahriye SEMİZOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Malnütrisyon ve Beslenme Tanımı.....	2
2.1.2 Malnütrisyonun Tarihçesi.....	2
2.1.3 Malnütrisyon Epidemiyolojisi.....	2
2.1.4 Malnütrisyon Etiyolojisi.....	3
2.1.5 Malnütrisyonun Klinik Sınıflaması.....	4
2.1.5.1 Marasmus.....	4
2.1.5.2 Kwashiorkor.....	4
2.1.6.3 Marasmik Kwashiorkor.....	5
2.1.6 Malnütrisyonun Sistemler Üzerindeki Etkileri.....	5
2.1.6.1 Kardiyovasküler sistem.....	5
2.1.6.2 Akciğerler.....	6
2.1.6.3 Karaciğer.....	6
2.1.6.4 Genitoüriner sistem.....	6
2.1.6.5 Gastrointestinal sistem.....	6
2.1.6.6 Bağışıklık sistemi.....	6
2.1.6.7 Endokrin sistemi.....	7
2.1.6.8 Merkezi sinir sistemi.....	7
2.1.6.9 Metabolizma ve Ciltteki Etkiler.....	7
2.1.7 Malnütrisyon Sınıflaması.....	8
2.1.7.1 Gomez Sınıflaması.....	8
2.1.7.2 Waterlow Sınıflaması.....	8
2.1.7.3 Wellcome Sınıflaması.....	8
2.1.7.4 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	9
2.1.7.5 Mc Laren Sınıflaması.....	10
2.1.7.6 Malnütrisyonun Yeni Sınıflaması.....	10
2.1.8 Malnütrisyon Değerlendirilirken Kullanılan Antropometrik Ölçümler....	11
2.1.8.1 Takvim Yaşı.....	11
2.1.8.2 Vücut Ağırlığı.....	11
2.1.8.3 Boy Uzunluğu.....	11
2.1.8.4 Yaşa Göre Boy.....	11
2.1.8.5 Boya göre Ağırlık (Rölatif Tartı).....	12
2.1.8.6 Üst Orta Kol Çevresi.....	12
2.1.8.7 Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü.....	13
2.1.8.8 Vücut Kitle İndeksi.....	13
2.2 Obezite ve Tanımı.....	13
2.2.1 Epidemiyoloji.....	13

2.2.2 Etiyoloji.....	14
2.2.2.1 Gebelik ve Obezite.....	14
2.2.2.2 Erken Çocukluk ve Obezite.....	14
2.2.2.3 Çevresel Faktörler ve Obezite.....	15
2.2.2.4 Obezite ve Genetik.....	16
2.2.2.5 Metabolik Programlama.....	17
2.2.2.6 Endokrin Bozukluklar.....	18
2.3 Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri.....	21
2.3.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	21
2.3.1.1 Hipertansiyon.....	21
2.3.1.2 Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	21
2.3.1.3 Dislipidemi.....	22
2.3.2 Psikososyal.....	22
2.3.3 Santral Sinir Sistemi Problemleri.....	22
2.3.3.1 İdiyopatik İntrakranial Basınç Artışı (Psödötumor Serebri).....	22
2.3.4 Gastrointestinal Sistem Problemleri.....	23
2.3.4.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Hepatosteatoz).....	23
2.3.4.2 Kolelitiazis.....	23
2.3.5 Vitamin ve Mineral İlişkisi.....	23
2.3.6 Obezite ile İlgili Ortopedik Sorunlar.....	23
2.3.6.1 Femur Başı Epifiz Kayması.....	23
2.3.6.2 Genu Varus ve Genu Valgus Deformitesi.....	24
2.3.6.3 Kemik Kırıkları.....	24
2.3.7 Obezite ile İlgili Solunum Sistemi Problemleri.....	25
2.3.7.1 Obstruktif Uyku Apne Sendromu.....	25
2.3.7.2 Obezite Hipoventilasyon Sendromu.....	25
2.3.7.3 Obezite ve Astım İlişkisi.....	25
2.3.8 Obezite ile İlişkili Endokrin Sistem Bozuklukları.....	25
2.3.8.1 Prediyabet.....	25
2.3.8.2 Tip 2 Diabetes Mellitus.....	26
2.3.8.3 Metabolik Sendrom.....	26
2.3.8.4 Hiperandrojenizm.....	27
2.3.8.5 Puberte ve Büyüme.....	28
2.3.8.6 Kanser Riski.....	28
2.4 Obezite Tanısında Kullanılan Antropometrik Ölçümler ve Diğer Yöntemler...	28
3.Yöntem ve Gereçler.....	29
3.1 Etik Kurul Onayı.....	29
3.2 Laboratuvar Tetkikleri.....	29
3.2.1 Betatrofin Test Protokolü.....	30
3.3 İstatistiksel İncelemeler.....	30
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

BGA : Boya Göre Ağırlık
CDS : Centers for Disease Control and Prevention
CRP : C Reaktif Protein
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
HDL : Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
IR : İnsülin Direnci
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
LDL : Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
LGA : Doğum Haftasına Göre Yüksek Doğum Ağırlığı
NAFL : Nonalkolik Yağlı Karaciğer
 β -Trofin: Betatrofin
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
PEM : Protein ve Enerji Malnutrisyonu
PKOS : Polikistik Over Sendromu
SGA : Doğum Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
sT4 : Serbest tiroksin
fT3: Triiyodotironin
TSH : Tiroid Stimülan Hormon
T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
YGB : Yaşa Göre Boy
FBK: Femur Başı Epifiz Kayması
Angptl8 : Angiopoietin Benzeri Protein 8
TPOab: Anti-TPO antikoru

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Gomez Sınıflaması.....	8
Tablo 2: Waterlow Sınıflaması.....	8
Tablo 3: Wellcome Sınıflaması.....	9
Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	9
Tablo 5: Mc Laren Sınıflaması.....	10
Tablo 6: Rölatif Tartı.....	12
Tablo 7: Üst Orta Kol Çevresi.....	12
Tablo 8 : Obezitenin Sekonder Nedenleri.....	18
Tablo 9: OGTT değerlendirilmesi.....	26
Tablo 10. Panel: IDF'in çocuklarda ve ergenlerde risk grubu ve metabolik sendrom tanımı.....	27
Tablo 11. Obezite tanımları.....	28
Tablo 12: Gruplar arasında demografik özelliklerin kıyaslanması.....	31
Tablo 13: Gruplara göre kilo, boy ve BMI ölçümleri ve Z skorlarının dağılımı.....	33
Tablo 14: Grupların hemogram ölçümlerine göre değerlendirmeleri	33
Tablo 15: Grupların biyokimyasal ölçümlerine göre değerlendirmeleri	35
Tablo 16: Grupların Betatrofin ölçümlerine göre değerlendirmeleri.....	39
Tablo 17: Gruplarda Betatrofin ile diğer özelliklerin ilişkisi.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Bağlamsal Model Doğrultusunda Çocuklarda Obeziteyi Etkileyen Faktörler.....	19
Şekil 2.1 : Vücut kitle indeksi-yaş persentilleri, erkekler, 2 ila 20 yaş, (CDC).....	20
Şekil 2.2 : Vücut kitle indeksi-yaş persentilleri, kızlar, 2 ila 20 yaş, (CDC).....	20
Şekil 3 : Rölatif tartı dağılımı.....	31
Şekil 4: Grupların Yaş Dağılımı.....	32
Şekil 5: Grupların hematokrit düzeyleri dağılımı.....	34
Şekil 6: Grupların trigliserit düzeylerinin dağılımı.....	34
Şekil 7: Grupların İnsülin düzeylerinin dağılımı.....	37
Şekil 8: Grupların HOMA-IR düzeylerinin dağılımı.....	38
Şekil 9: Malnütre grupta; Betatrofin ölçümleri ile Ferritin ilişki grafiği.....	40
Şekil 10: Normal grupta; Betatrofin ölçümleri ile MCHC ilişki grafiği.....	41
Şekil 11: Normal grupta; Betatrofin ölçümleri ile T4 ilişki grafiği.....	42
Şekil 12: Obez grubun Betatrofin ölçümleri ile insülin ilişki grafiği.....	43
Şekil 13: Obez grupta; Betatrofin ölçümleri ile HOMA-IR ilişki grafiği.....	44

ÖZET

Amaç: Beslenme bozuklukları tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı problemidir. Beslenme bozuklukları çocukluk çağında çok sayıda komorbiditeye sebep olmakla beraber erişkin yaş grubunda da pek çok sistemik hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız ; primer protein-enerji malnütrisiyonu ve obezitesi olan çocuklarda, yağ dokusunda enerjinin harcanması ve depolanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülen yeni adipokinlerden biri olan Betatrofin (β -Trofin) düzeyini, normal çocuklardaki β -Trofin düzeyi ile kıyaslamak ve hastaların beslenme ve biyokimyasal parametreleri ile arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızdaki spesifik tanıli bir hastalığı olmayan çocukların obez, malnutre ve normal grupta olmalarında rol oynadığını düşündüğümüz β -Trofin hakkında bilgi edinerek ileride bu peptidin malnütrisiyon ve obezite tedavisinde kullanılabilmesine yardımcı olmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğimize Haziran 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 2 ila 12 yaş arası, nörolojik, gastrointestinal, metabolik, endokrin, enfeksiyon hastalığı olmayan, ergenliği başlamamış (prepubertal), rölatif tartılarına göre obez, malnutre ve normal olan toplam 142 çocuğun antropometrik ölçümleri yapıldı. Çocukların rutin kan tetkikleri alındı. Kan örneklerinden artan kan örnekleri İnsan β -Trofin ELISA kiti ile çalışılmak üzere serum jelli tüpe 2 ml olacak şekilde ayrıldı ve çalışma gününe kadar uygun şartlarda saklandı.

Bulgular: Çalışmamız yaşları 2 yaş-12 yaş, ortalama yaşı $7,69 \pm 3,04$ yıl olan toplam 142 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çocukların 71'i (%50) erkek; 71'i (%50) kızdı. Çalışmada çocuklar rölatif tartıya göre üç grup olacak şekilde ayrılmış olup %31,7 'si (n=45) malnütre, %33,1'i (n=47) normal ve % 35,2'si (n=50) obez şeklinde incelendi. Malnütre, obez ve normal grupların yaş dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplara göre β -Trofin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Malnütre grupta Ferritin ile Betatrofin arasında ise pozitif yönde (*Ferritin arttıkça Betatrofin artmakta*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,307$; $p<0,05$). Normal rölatif tartıya sahip çocuklarda oluşan grupta ise MCHC ile Betatrofin arasında negatif yönde (*MCHC arttıkça Betatrofin düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,385$; $p<0,01$). Aynı zamanda normal rölatif tartıya sahip çocuklarda oluşan grupta Betatrofin ile T4 ölçümleri arasında negatif yönde (*T4 arttıkça Betatrofin düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,550$; $p<0,01$). Obez grupta ise Betatrofin ile insülin ölçümleri arasında negatif yönde (*insülin arttıkça Betatrofin düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,328$; $p<0,05$). Ayrıca obez grupta Betatrofin ile HOMA-IR ölçümleri arasında negatif yönde (*HOMA-IR arttıkça Betatrofin düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,340$; $p<0,05$). Diğer biyokimyasal değişkenlerin hiçbirisi ile normal, obez ve malnütre çocukların Betatrofin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Obez, malnutre ve normal çocuklarda total kolesterol, HDL ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Trigliserit ölçümleri ise obez, malnütre ve normal çocuklarda anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); obez grubun trigliserit ölçümleri malnütre ve normal gruplardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,031$). Normal ile malnütre olguların trigliserit ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).

İnsülin değerleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); obez grubun insülin ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Normal ile malnütre olguların insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,733$). HOMA-IR ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); obez grubun HOMA-IR ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Normal ile malnütre olguların HOMA-IR ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,511$).

Ferritin değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,05$); obez grubun Ferritin ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,020$; $p=0,039$). Normal ile malnütre olguların Ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).

Sonuç: Gruplara göre β -Trofin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Malnütre çocuklarda β -Trofin düzeyleri ile ilgili bilgiler oldukça sınırlı olup çalışmamızda normal kilolu ve obez çocuklar ile kıyaslandığında β -Trofin seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. İnsanlarda β -Trofin ile enerji homeostazı, glukoneogenez ve lipid metabolizması arasındaki ilişki konusunda bilgiler sınırlıdır ve çocukluk dönemi protein enerji malnütrisyonunda bu peptitlerin seviyeleri ile aralarındaki oranları belirleyen yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Spesifik tanıli bir hastalığı olmayan bu çocukların iştah artması ve azalmasında rol oynadığını düşündüğümüz β -Trofin hakkında bilgi edinmek ileride β -Trofinin malnütrisyon ve obezite tedavisinde iştah düzenleyici olarak kullanılabilmesine temel oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, malnutrisyon, β -Trofin, Çocukluk çağında beslenme bozuklukları, adipokinler.

SUMMARY

Purpose: Nutritional disorders in childhood cause many comorbidities. They also predispose to the emergence of many systemic diseases in the adult age group. The frequency of nutritional disorders has increased all over the world and has become an important public health problem. Our aim in this study; is to find the level of β -Trofin, one of the adipokines thought to play an important role in the consumption and storage of energy in adipose tissue in children with primary protein-energy malnutrition and obesity, to compare it with the , β -Trofin level in normal children and to examine the relationship between the patients' clinical status. By obtaining information about , β -Trofin, which we think plays a role in the obesity, malnutrition and normal group of children without a specific diagnosis, we aimed to help this peptide to be used in the treatment of malnutrition and obesity in the future.

Methods and Materials: Anthropometric measurements of 142 children between the ages of 2 and 12, who were admitted to our pediatric outpatient clinic between June 2019 and December 2020, who were obese, malnutrition and normal, according to their relative weights, and who had not started their adolescence (prepubertal) were performed. Routine blood tests of the children were taken. The leftover blood from routine blood samples was divided into 2 ml serum gel tube to be studied with Human β -Trofin ELISA kit. It was stored under suitable conditions until the day of work. Children with a diagnosis of neurological, gastrointestinal, metabolic, endocrine, infectious disease or any chronic disease were excluded from the study.

Findings: Our study includes a total of 142 children whose ages are between 2 years and 12 years, with an average age of 7.69 ± 3.04 years. 71 of the children (50%) were male; 71 of them (50%) were girls. Children were divided into three groups according to relative weight in the study, 31.7% (n = 45) were malnourished, 33.1% (n = 47) were normal and 35.2% (n = 50) were examined as obese. No statistically significant difference was found between the age distributions of the malnutrition, obese and normal groups according to the groups.

β -Trofin values did not show a significant difference according to the groups ($p > 0.05$). In the malnourished group, there was positive correlation between Ferritin and Betatrophin (Betatrophin increases as Ferritin increases) ($r=0.307$; $p<0.05$). In the group consisting of children with normal relative weight, was found a negative correlation between MCHC and Betatrophin (Betatrophin decreases as MCHC increases) ($r=-0.385$; $p<0.01$). In the group consisting of children with normal relative weight, there was also a negative correlation between Betatrophin and T4 (Betatrophin decreases as T4 increases) ($r=-0.550$; $p<0.01$). In the obese group, a negative correlation between Betatrophin and insulin measurements was defined (Betatrophin decreases as insulin increases) ($r=-0.328$; $p<0.05$). In addition, a statistically significant negative correlation was found between Betatrophin and HOMA-IR measurements in the obese group (Betatrophin decreases as HOMA-IR increases) ($r=-0.340$; $p<0.05$). No statistically significant correlation was found between any of the other biochemical variables and Betatrophin values of normal, obese and malnourished children ($p>0.05$)

No statistically significant difference was found between total cholesterol, HDL and glucose levels in obese, malnutrition and normal children ($p > 0.05$). However triglyceride measurements showed a significant difference in obese, malnutrition and normal children ($p < 0.01$); especially triglyceride measurements of the obese group were found to be statistically significantly higher than the malnutrition and normal groups ($p = 0.031$). No significant difference was found between the triglyceride measurements of normal and malnourished patients ($p = 1,000$).

Insulin values differed significantly according to the groups ($p < 0.01$); especially insulin measurements of the obese group were found to be statistically significantly higher than malnutrition and normal cases ($p = 0.001$; $p = 0.001$). No statistically significant difference was found between insulin measurements of normal and malnourished patients ($p = 0.733$). HOMA-IR measurements differed significantly according to the groups ($p < 0.01$); HOMA-IR measurements of the obese group were found to be statistically significantly higher than malnutrition and normal cases ($p = 0.001$; $p = 0.001$). There was no significant difference between the HOMA-IR measurements of normal and malnourished patients ($p = 0.511$).

While ferritin values differed significantly according to the groups ($p < 0.05$); the ferritin measurements of the obese group were found to be statistically significantly higher than malnutrition and normal cases ($p = 0.020$; $p = 0.039$). No statistically significant difference was found between ferritin measurements of normal and malnourished patients ($p = 1,000$).

Conclusions: There was not any significant difference between the β -Trofin levels of the groups.

Keywords: Obesity, malnutrition, β -Trofin, Nutritional disorders in childhood, adipokines.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yeterli beslenme; hayatın idame ettirilebilmesi ve optimal gelişimin sağlanabilmesi için gerekli olan protein, kalori, mineral ve eser elementlerin beslenme ile alınmasına denir. Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve özgün işlevler için vücudun gereksinmesi olan enerji ve besin öğeleri arasında bir dengesizlik durumu olarak tanımlamaktadır (1,2). Çocuklarda malnütrisyonun etiyojisinde düşük doğum ağırlığı, kötü sağlık koşulları, dini alışkanlıklar, erken kesilen anne sütü, iklim koşulları, yetersiz sosyoekonomik düzey gibi bir çok faktör etkilidir. Çocukluk çağında malnütrisyon riskinin yüksek olduğu gruplar ise; büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu yenidoğan, süt çocukluğu dönemi, adölesanlar, vejeteryan beslenen çocuklar, kronik hastalığı bulunan çocuklardır (3).

Obezite ise psikolojik, sosyal ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen; alınan enerji, harcanan enerjiden fazla olduğunda vücutta normalin üstünde miktarda yağ birikimi sonucu gelişen bir sağlık problemidir (4). Toplumda obezite sıklığı arttıkça obeziteye bağlı komorbid hastalıkların görülme sıklığı da artmakta ve bu durum önemli bir toplum sağlığı problemi haline gelmektedir (5). Çocuklarda obezite etiyojisinde televizyon, bilgisayar oyunları, hareketsiz yaşam biçimi, şekerli içecekler gibi çevresel etkenlerle birlikte, epigenetik ve genetik faktörler beraber suçlanmaktadır (6-8).

Son yıllarda keşfedilen iştah düzenleyici peptitlerden biri olan Beta-Trofin, adipoz doku tarafından salgılanan ve metabolizma üzerinde kritik bir role sahip olduğu düşünülen yeni tanımlanmış bir hormondur. Günümüzde bu peptidler iştahsızlığın belirgin olduğu kronik renal hastalıklar, anoreksiya, maliniteler ve kronik bağırsak hastalıklarında araştırılmaktadır. Beta-hücre proliferasyonunun güçlü bir uyarıcısı olduğu fark edilen yeni bir hormon olan Betatrophin'in, insülin reseptörü antagonisti S961 kullanılarak bir fare insülin direnci modelinde karaciğer ve beyaz yağ dokusunda önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (9). Başka bir çalışma ise β -Trofinin hepatik aşırı ekspresyonunun, glukoz toleransında iyileşmeler ile birlikte pankreas β -hücrelerinin genişlemesini ve insülin salgılanmasını desteklediğini ileri sürmektedir. Bu bağlamda, ilgi çeken önemli bir fikir, betatrofinin insülin direncine karşı telafi edici yanıtta rol oynayabileceğidir (10). Farelerdeki bu bulgular başarılı bir şekilde kliniğe aktarılırsa, diyabet tedavisine yeni bir alternatif açabilecektir (11,13). Malnütre hastalar ile β -Trofin arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için yaptığımız literatür taramasında daha önce yapılmış bir çalışma olmadığını gözlemledik. Beslenme bozuklukları tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı problemidir ve çocukluk çağında çok sayıda komorbiditeye sebep olmaktadır. Erişkin yaş grubunda da pek çok sistemik hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız ; primer protein-enerji malnütrisyonu ve obezitesi olan çocuklarda, yağ dokusunda enerjinin harcanması ve depolanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülen adipokinlerden biri olan β -Trofin düzeyini bulmak, normal çocuklardaki β -Trofin düzeyi ile kıyaslamak ve hastaların klinik durumu ile arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızdaki spesifik tanımlı bir hastalığı olmayan çocukların obez, malnütre ve normal grupta olmalarında rol oynadığını düşündüğümüz β -Trofin hakkında bilgi edinerek ileride bu peptidin malnütrisyon ve obezite tedavisinde kullanılabilmesine yardımcı olmayı amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Malnütrisyon ve Beslenme Tanımı

Çocuğun sağlık durumunu gösteren en önemli parametre çocuğun büyümesidir. Büyüme, genetik faktörlerle şekillendiği halde çevre ve beslenme değişkenlerinden de etkilenmektedir. Yeterli beslenme; bir çocuğun hayatının idame ettirilmesi ve optimal gelişimin sağlanması için gerekli olan protein, kalori, mineral ve eser elementlerin alınmasıdır(1).

Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve özgün işlevler için vücudun gereksinmesi olan enerji ve besin öğeleri arasında bir dengesizlik durumu olarak tanımlamaktadır (1,2).

2.1.2 Malnütrisyonun Tarihçesi

Malnütrisyonun Tarihçesine baktığımızda ise yetersiz ve dengesiz beslenme kaynaklı hastalıklar Hipokrat döneminden itibaren bilinmektedir. İlk olarak Aragon’lu Soriano ‘marasmus’ terimini kullanmış ve günümüze kadar bu terim kullanılmaya devam edilmiştir. 1906 yılında Alman araştırmacılar Czerny ve Keller ‘un distrofisi’ ve ‘süt distrofisi’ terimleri gündeme gelmiştir(14).

Dr.Cecily Williams 1933 yılında, Ga kabilesi çocuklarını gözlemlemiş ve süten kesilme döneminde gelişen beslenme bozukluğunu ‘kwashiorkor’ terimiyle tanımlamıştır. Kwashiorkor; yeni kardeşin doğumu ile bakımsız kalan çocuk anlamına gelmektedir. Dünyanın değişik ülkelerinde 1940 ve 50’li yıllarda ‘kwashiorkor’ terimi ve beslenme bozuklukları ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 1956 yılında Gomez ve ark. hafif, orta ve ağır malnütrisyon olarak sınıflandırmışlardır (15).

Jelliffe ise 1959 yılında protein-enerji malnütrisyonu terimini kullanmış ve tüm dünyada yaygınlaşmıştır(16). 1972 yılında Waterlow ve ark. kronik malnütrisyonu (bodur) akut malnütrisyon (zayıf) ayırmışlardır (17). 1999’da DSÖ tarafından malnütrisyon için z skorlaması önerilmiş ve buna göre -2 standart sapma limit kabul edilip buna göre -3 ile -2 SS arasındakiler orta derece malnütrisyon, -3 ve altı standart sapma olanlar ise ciddi derece malnütrisyonlu olarak değerlendirilmiştir. Bu sınıflamaya 2006 yılında yaş grupları ile ilgili yenilemeler yapılmış ve yeni standartlar belirlenmiştir. İlaveten DSÖ normal antropometrik ölçümleri uluslararası kullanım için yayınlamıştır (17-18).

2.1.3 Malnütrisyon Epidemiyolojisi

2018 TNSA sonuçları, Türkiye’de beş yaşından küçük çocukların %6’sının boyunun yaşına göre kısa yani bodur olduğunu göstermektedir. Türkiye’de kronik beslenme sorunları sonucu oluşan bodurluk kırsal alanlarda (%8), Doğu Bölgesi’nde (%8), düşük refah seviyesindeki hanelerde yaşayan (%12) ve annesi eğitimsiz (%9) çocuklar arasında daha yaygındır. Ayrıca, çocukların %8’inin obez olduğu tespit edilmiştir (19).

2.1.4 Malnütrisyon Etiyolojisi

Malnütrisyonun gelişmesinde düşük doğum ağırlığı, anne sütünü erken kesme, kötü sağlık koşulları, dini alışkanlıklar, iklim koşulları, elverişsiz sosyoekonomik düzey gibi bir çok faktör etkilidir. Malnütrisyon açısından riskli gruplar ise; büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu yeni doğan, süt çocukluğu dönemi, ergenler, gebe ve emziren kadınlar, geriatrik hastalar, vejeteryan beslenen kişiler, kronik hastalığı bulunan hastalar, alkol ve ilaç bağımlısı olan gruptur (20).Malnütrisyonun sebeplerini birincil, ikincil ve hazırlayıcı etmenler olarak gruplayabiliriz.

Birincil etmenler gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen besine ulaşamamaktan kaynaklı etmenlerdir (21-23)

- Açlık, kıtlık ve doğal afetler gibi hazırlayıcı etmenler
- Annenin yaşının ve eğitim seviyesinin düşük olması
- Ailede çocuk sayısının fazla olması (aile planlamasının yetersizliği)
- Annenin çocuğunun bakımında yer almaması ve çalışıyor olması
- Annede aile malnütrisyon olması
- Çocuk beslenmesinde yapılan yanlış uygulamalar,batıl inaçlara göre besleme
- Aile içinde hastalık bulunması (barsak parazitosu, tüberküloz)
- Gebelik süresince kötü bakım şartları

İkincil etmenler ise daha çok gelişmiş ülkelerde görülen hastaya bağlı etmenlerdir;

- Prematürite,düşük doğum ağırlığı
- Emilim kusurlarıyla ve gastrointestinal kayıplar ile giden malabsorbsiyon sendromları (kronik ishaller, kısa barsak sendromu, çölyak hastalığı, intestinal lenfanjelektazi)
- Kistik fibrozis, çölyak, intestinal fistüller gibi malabsorbsiyon sendromları
- Artmış katabolizma ve artmış atılım ile giden malignite ve enfeksiyöz hastalıklar
- Gastrointestinal sistemin anatomik defektleri ve işlevsel bozuklukları (yarık damak, gastroözefagial reflü hastalığı vb)
- Psikosomatik hastalıklar ve yeme bozuklukları
- İlaçlar

Hazırlayıcı etmenler yaşanan çevreye göre beslenme durumlarını etkileyen faktörleri içerir. Kırsal ve kentsel çevreye göre olmak üzere ikiye ayrılır. Kırsal kesimde yaşayanlarda temel problem yetersiz besin alımıdır. Sık doğumlar, anne sütünün erken veya geç kesilmesi, ek gıdaya erken veya çok geç geçilmesi, hijyen bozukluğu ve tekrarlayan enfeksiyonlardır. Kentsel kesimde

sistemik, nörolojik ve kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, gastrointestinal sistemin yapısal veya fizyolojik anormallikleri, travmalar, anne veya çevre yoksunluğu, psikosomatik hastalıklar ve yeme bozuklukları, sıra dışı beslenme alışkanlıkları, ilaçlar(21-23).

2.1.5 Malnütrisyonun Klinik Sınıflaması

Pediyatrik yaş grubunda protein-enerji malnütrisyonu (PEM) klinik duruma ödemin eşlik edip etmemesine göre sınıflandırılmaktadır. PEM genel olarak yetersiz nütrisyonu ifade etmektedir. Yaşa göre boy skorunun düşük olması (bodur, kronik malnütrisyon) ve boya göre ağırlık skorunun düşük olması (kavrukluk, akut malnütrisyon) anlamına gelecek şekilde sınıflandırılmıştır . Protein –enerji malnütrisyonu ciddi düzeyde olan çocuklar ise klinik açıdan 3 farklı başlık altında incelenmektedir(17).

2.1.5.1 Marasmus

Marasmusta genelde küçülmüş, boşa giden bir görünüm, kas kütlesi ve cilt altı yağ kütlesi kaybı görülür. Vücut ağırlığı, yaşa göre normal (beklenen) vücut ağırlığının% 62'sinden daha azına düşmüştür.(17,24)

Kalça ve üst ekstremiteler kas grupları genellikle diğerlerinden daha fazla etkilenir. Ödem, marasmusta beklenen bir fizik muayene bulgusu değildir; kwashiorkor ve marasmiik kwashiorkor'da görülür. Marasmus'un diğer semptomları arasında alışılmadık vücut ısısı (hipotermi, pireksi); anemi; dehidratasyon (sürekli susuzluk ve küçülmüş gözlerle karakterize edilen); hipovolemik şok (zayıf radyal nabız; soğuk ekstremiteler; şuur kaybı); taşipne (pnömoni, kalp yetmezliği); karın belirtileri (şişkinlik, azalmış veya metalik bağırsak sesleri; büyük veya küçük karaciğer; dışkıda kan veya mukus), primer ve sekonder amenore, kas hipotonisine bağlı batında distansiyon, perianal yağ dokusundaki azalmaya bağlı anal veya rektal prolapsus tipik klinik bulgulardır. Kuru cilt ve kırılğan saçlar da marasmus belirtilerindendir. Ayrıca marasmus çocukları çabuk sinirlendirebilir ve sinirli yapabilir.(25) Marasmus; annede yetersiz beslenme, maternal anemi, ebeveyn cehaleti, yoksulluk gibi faktörlerden kaynaklanır.

2.1.5.2 Kwashiorkor

Kwashiorkorun, temelinde yatan patoloji; yeterli kalori alımına rağmen mevcut olan yetersiz protein alımıdır. Ödem, cilt ve saç rengine değişiklik, anemi, hepatosplenomegali, letarji, ağır immün yetmezlik ve erken ölümler kwashiorkorda görülen bulgulardır. Kan osmotik basıncındaki düşmeye bağlı ödem ve asitin varlığı, yetersiz protein alımı ve aflatoksinin önemi vurgulanmakla birlikte, kwashiorkorun patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Marasmus ve kwashiorkorda total plazma protein konsantrasyonunun anlamlı derecede farklı olmaması kafa karıştıran bir bulgudur. Son zamanlarda serbest radikallerin etyolojide rol aldığını gösteren deneysel çalışmalar yapılmışsa da, bunların iyi planlanmamış deneysel çalışmalar olduğu düşünülmektedir(26-28).

Kwashiorkorda ödem ;

- Hafif (1+)- Ödem sadece ayakları etkiler.
- Orta (2+) - Ödem ayakları, bacakları ve / veya üst ekstremiteleri içerir
- Şiddetli (3+) - Genelleştirilmiş ödem veya orta derecede artı yüzde ödem şeklinde sınıflandırılır.

Aşırı oksidan stres, kwashiorkorun bir nedeni olarak öne sürülmüştür. Bununla birlikte, antioksidan takviyesi yapılarak kwashiorkoru önlemeyi hedefleyen bir çalışma başarılı olmadı. Bu da antioksidan tükenmesinin kwashiorkorun bir nedeni değil sonucu olabileceği düşüncesine yönelinmesine sebep oldu. Bazı çalışmalar kwashiorkorun, belirli bir diyetle birlikte bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerden kaynaklandığını göstermektedir. Bir çalışmada farelerde malnütrisyona, yetersiz beslenen çocukların dışkı mikrobiyotasının farelere transferi ile ve çocukların beslendiği yetersiz diyetle beslenmeleriyle, indüklenmiştir. Ne fekal mikrobiyota transferi ne de lokal diyet tek başına malnütrisyona sebep olmak için yeterli değildir(29). Bu ve diğer çalışmalar, malnütrisyonda gözlenen dışkı mikrobiyotasındaki ve / veya viromdaki değişikliklerin malnütrisyona etkilerinden ziyade malnütrisyona sebeplerinden olduğu ve disbiyozun özel olarak tasarlanmış terapötik gıdalarla geri döndürülebileceği kavramını desteklemektedir. Şiddetli yetersiz beslenme, bağırsak mikrobiyomunun normal gelişimine müdahale ederek potansiyel olarak başka sağlık sorunlarına yol açabilecek olgunlaşmamış bir bakteri popülasyonuna dönüşmesine yol açabilir (29-34). Daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalar, spesifik mikrobiyota "ailelerinin" bebek mikrobiyomunun normal olgunlaşması ile ilişkili olduğunu ve normal mikrobiyomun geri kalanının üzerinde geliştiği "iskele" olarak hizmet edebildiğini göstermiştir (35). Bu mikrobiyotalar yetersiz beslenme nedeniyle bozulur, ancak bu bakterilerin geri dönüşü gelecekte sağlanacak sağlıklı beslenmenin geri dönüşüne işaret edebilir (33).

2.1.5.3 Marasmik Kwashiorkor

Marasmusu olan çocukta araya giren enfeksiyonla katabolik kayıpların artması diyetle protein alımının da bozulması ile görülür. Marasmus ve kwashiorkora ait klinik bulgular birlikte görülür. Vücut ağırlığı standardın %60 altında iken ödem de mevcuttur. Cilt bulgularına ödem eşlik eder, kaslar atrofik, cilt altı yağ dokusunda azalma vardır. Sıklıkla üst ekstremiteler atrofik ve güçsüz iken alt ekstremitelerde ödem görülür(36).

2.1.6 Malnütrisyona Sistemler Üzerindeki Etkileri

2.1.6.1 Kardiyovasküler sistem

Marasmus veya kwashiorkor'u olan çocuklarda kardiyak debideki azalma doku perfüzyonunu tehlikeye atabilir. Ayrıca malnütre çocuklarda hipotansiyona eğilim ve kardiyomyopati görülme sıklığı artmıştır. Marasmuslu çocuklarda, kardiyak debi ve strok volümü, vücut kütlesi kaybıyla orantılı olarak azalır; bu nedenle, kardiyak indeks eşik bir değere kadar normal kalabilir(37).

2.1.6.2 Akciğerler

Şaşırtıcı bir şekilde, SAM için tedavi edilen çocuklar daha sonraki akciğer fonksiyonu ile ilgili olumsuz etkiler yaşamazlar (38).

2.1.6.3 Karaciğer

Hepatomegali ve yağlı karaciğer özellikle kwashiorkor'da yaygındır(39). Hipoalbuminemili hastalarda hepatik glukoneogenez azalır, bu da hipoglisemi riskini artırır ve galaktoz ve fruktoz gibi substratlardan enerji üretimi bozulur. Karaciğer metabolizması ve toksinlerin atılımı ciddi şekilde azalır, ayrıca albumin dahil proteinlerin hepatik sentezi azalır. Amino asitlerin yıkım ürünlerinin üretiminde anormallikler meydana gelir.

2.1.6.4 Genitoüriner sistem

Glomerüler filtrasyon hızı azalır ve böbreğin fazla asit veya su yükünü atma kapasitesi büyük ölçüde azalır. Üriner fosfat ve sodyum atılımı azalır. İdrar yolu enfeksiyonlarında artış gözlenir (40).

2.1.6.5 Gastrointestinal sistem

Mide asidi üretimi azalır. Pankreatik dokuda atrofi gerçekleşir ve kwashiorkorda daha belirgin olmak üzere ekzokrin pankreas yetmezliği gelişir. Ancak , pankreas enzim replasman tedavisi kilo alımını iyileştirmez (41).

Bağırsak motilitesi azalır ve bu, potansiyel olarak ileusa yol açan potasyum ve magnezyum eksiklikleri nedeniyle kötüleşebilir. Malnütrisyon enteropatisi olarak da bilinen çevresel enterik disfonksiyon, villöz atrofi, mukozal incelmeye, artmış bağırsak geçirgenliği, sıkı bağlantı proteinlerinin kaybı (bağırsak bariyer fonksiyonunun kaybına yol açar), lenfositik infiltrasyon ve bağırsak disbiyozu ile ilişkilidir (42,43). Luminal bakteriyel aşırı çoğalma yaygındır ve normalde bakterilerin ve toksinlerinin translokasyonunu sınırlayan bağırsak bariyeri işlevinde azalma olması bakteremi ve sepsise yol açabilir.

2.1.6.6 Bağışıklık sistemi

Bağışıklık disfonksiyonu ve enfeksiyonlar yetersiz beslenme ile yakından ilişkilidir ve yetersiz beslenmenin hem nedeni hem de sonucu kabul edilir(44,45). Ciddi derecede yetersiz beslenen çocuklar, üst üste binen enfeksiyonlar açısından son derece yüksek risk altındadır (46). Hücre aracılı (T hücreli) bağışıklık, sekresyonlardaki immünoglobulin A (IgA) seviyeleri, kompleman sisteminde fonksiyon bozukluğu nedeniyle de fagositoz azalır. Akut faz immün yanıtı sağlam olsa da, lökositöz ve ateş gibi tipik enfeksiyon belirtileri genellikle yoktur (47). Septik şok genellikle hipoglisemi ve hipotermi ile ilişkilidir.

2.1.6.7 Endokrin sistemi

İnsülin seviyeleri azalır ve glukoz intoleransı gelişir. Büyüme hormonu seviyeleri artarken insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyeleri azalır. Kortizol seviyeleri ise genellikle artar(17,48).

2.1.6.8 Merkezi sinir sistemi

Çocukların yaklaşık yüzde 20'sinde beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) üzerinde serebral atrofi, dilate ventriküller ve periventriküler beyaz cevher değişiklikleri gibi anormal bulgular vardır(49). Hastaların çoğunda bu büyük değişiklikler tedavi ile düzelir.

2.1.6.9 Metabolizma ve Ciltteki Etkiler

Bazal metabolizma hızı yaklaşık yüzde 30 azalır, ancak iyileşme süresi boyunca belirgin bir şekilde artar. Hem ısı üretimi hem de ısı kaybı bozulur, böylece çocuk soğuk bir ortamda hipotermik ve sıcak bir ortamda hipertermik hale gelir. Ayrıca cilt altı adipoz dokunun azalır, salgı bezlerinde atrofi gözlenir, sodyum-potasyum pompa fonksiyonunda azalma görülebilen diğer sistemik bulgulardır(50-52).

2.1.7 Malnütrisyon Sınıflaması

Malnutrisyon, genellikle yaşa göre vücut ağırlığı (Gomez), boya göre vücut ağırlığı (Waterlow) ve yaşa göre boy ölçülerek sınıflandırılır. Yapılan bu değerlendirmeler sonucunda hafif, orta ve ağır olmak üzere derecelendirilir. Boya göre vücut ağırlığının düşük olması (wasting) son dönemde ortaya çıkmış bir hastalığı; yaşa göre boyun düşük olması (stunting) kronik bir hastalığı düşündüren bir bulgudur. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altında çocukların %31'inin yaşa göre vücut ağırlığının düşük olduğu (underweight), %38'inin yaşa göre boyunun kısa olduğu (stunting growth), %9'unun da boya göre vücut ağırlığının düşük olduğu (wasting) saptanmıştır(53).

2.1.7.1 Gomez Sınıflaması

Gomez tarafından 1956 yılında tanımlanan malnütrisyon şiddetini gösteren bir sınıflandırmadır. Çocuğun ağırlığı aynı yaşa denk gelen gelişimi ve beslenmesi iyi olan 50. persentildeki bir çocuğun ağırlığı ile kıyaslanır(39).

Tablo 1: Gomez Sınıflaması

MALNÜTRİSYON DERECEŚİ	YAŞA GÖRE AĞIRLIK (%)
Beslenme Durumu Normal	>%90
Hafif Malnutrisyon	%75-89
Orta Malnutrisyon	%60-74
Ağır Malnutrisyon	< %60

2.1.7.2 Waterlow Sınıflaması

YGB(Yaşa göre boy) ve BGA (Boya göre ağırlık) tanımlamaları 1972 senesinde Waterlow ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır. Boya göre ağırlık, olgunun ağırlığının aynı boydaki tamamen sağlıklı olan çocuğun ağırlığı ile karşılaştırılmasına dayanır. YGB tanımıysa olgunun boyunun aynı takvim yaındaki sağlıklı olan çocuğun boy uzunluğu ile kıyaslanmasına denir. Boyu da içerdıği için kronik malnütrisyonu ortaya koymada Waterlow sınıflaması daha değerlidir(54,55). Waterlow sınıflamasına göre YGB ve BGA oranları ile malnütre çocuklar ‘‘zayıf’’ ve ‘‘bodur’’ olmak üzere tasnif edilmişlerdir. Bodur olmak yaşa göre boyun kısa (%95’in altı) olmasını ifade eder ve kronik nütisyonel bozukluğu gösterir. Kavrukluk ise boya göre ağırlığın azalmış (%90’nın altı) olduğunu ifade eder ve akut nütisyonel eksikliği gösterir (56).

Tablo 2: Waterlow Sınıflaması

	Normal	Hafif PEM	Orta PEM	Ciddi PEM
Yaşa göre boy (%)	>95	90-94	85-89	<85
Boya göre ağırlık (%)	90-110	80-89	70-79	<70

2.1.7.3 Wellcome Sınıflaması

Çocuğunun yaşına göre beklenen ağırlığı ve klinik olarak da birlikte ödemin var olup olmasına göre malnütisyon tipini belirleyen sınıflamadır (57).

Tablo 3: Wellcome Sınıflaması

Yaş'a Göre Ağırlık (%)	Ödem Var	Ödem Yok
60-80	Kwashiorkor	Beslenme Yetersizliği
<60	Marasmik-Kwashiorkor	Marasmus

2.1.7.4 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

1999 yılında ilk defa yapılan sınıflandırma 2006 yılında revize edilmiştir (58). Standart sapma skoruna (Z skoru) dayalı bir sınıflamadır. Çocukların boya göre ağırlık ve yaş'a göre boydeğerleri için z- skoru tanımlanmıştır. Toplum taramalarında kullanılabilir olması, ortalama ve standart sapma değerlerinin hesaplanabilmesi en önemli avantajıdır. Vücut ölçümlerinin standart sapma olarak belirlenmesi ile büyümenin yaş ve cinsiyetten bağımsız ifade edilebilmesi ve küçük değişiklikleri gösterilebilmesi açısından, özellikle çocuklarda boy büyümesinin değerlendirilmesinde en seçkin yöntem olarak kullanılmaktadır (59).

Z SKORU: Bireyin antropometrik ölçümü - Aynı yaş grubundaki referans median değeri
Referans median standart sapması

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

	Orta Derece Malnutrisyon	Ağır Derece Malnutrisyon
Simetrik Ödem	Yok	Var
Boya Göre Ağırlık	-3<SD - SKOR<-2 (%70-79)	SD - SKOR<-3 (%70) (Ağır Zayıflık)
Yaş'a Göre Ağırlık	-3<SD – SKOR <-2 (%85-89)	SD - SKOR<-3 (%85) (Ağır Bodurluk)

2.1.7.5 Mc Laren Sınıflaması

Klinik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak yapılan bir sınıflamadır(60).

Skorlama:

- 0-3 Arası : Marasmus
- 4-8 Arası : Marasmik Kwashiorkor
- 9 ve üzeri : Kwashiorkor

Tablo 5: Mc Laren Sınıflaması

Klinik Bulgular	Puan
Ödem	3
Dermatoz	2
Ödem+Dermatoz	6
Saç Değişiklikleri	1
Serum Albumini(gr/dl)	
<1	7
1-1,5	6
1,5-2	5
2-2,5	4
2,5-3	3
3-3,5	2
3,5-4	1
>4	0

2.1.7.6 Malnütrisyonun Yeni Sınıflaması

Amerikan Parenteral ve Enteral Nutrisyon Derneği 2015 yılında, etyolojiyi(sosyoekonomik sebepler, çevresel faktörler, anoreksiya, yemek seçme), süreyi (3 aydan kısa-uzun) ve malnütrisyonun ciddiyetini dikkate alan bir sınıflama oluşturmuştur. Bu sınıflamada malnütrisyonu sebep olan besin eksiklikleri, inflamasyonla ilişkisi, büyüme ve gelişme üzerine etkileri eklenmiştir (61).

2.1.8 Malnütrisyon Değerlendirilirken Kullanılan Antropometrik Ölçümler

Büyüme ve gelişme ile vücut kompozisyonu ve beslenmenin takibini, vücut bölümlerinin birbirine oranının tespitini sağlayan maliyeti az, duyarlılığı yüksek, kısa sürede sonuçlanan metodlardır. Nesnel, özgül, sensitif ve sayısal değerlerle belirtilen bu metodlar çocuğun beslenme durumu hakkında bilgi verir. Hem bireyleri hem de toplumları değerlendirmek için kullanılabilirler. Bireylerin ve toplumun beslenme düzeyi, malnütrisyon ve obeziteye neden olan faktörler belirlenebilir, bu faktörlere müdahale edilebilir ve sonuçları izlenebilir (62). Tüm dünyada standardizasyonu sağlamak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık İstatistik Merkezi ve Hastalık Kontrol Merkezi tarafından önerilen uluslararası değerler kullanılır (63). Türkiye’de ise çoğunlukla Neyzi ve ark.’larının önerdiği referans ölçüler kullanılmaktadır.

Çocuklarda antropometrik ölçümlerden faydalanılarak malnütrisyonun ciddiyeti ve türü konusunda fikir sahibi olmak mümkündür. Bunlar; çocuğun vücut ağırlığı ve boyu (yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boy ağırlık), baş çevresi, üst orta kol çevresi ve farklı yerlerden ölçülebilen cilt kıvrım kalınlığıdır.

2.1.8.1 Takvim Yaşı

Yapılan ölçümlerin doğru olarak değerlendirilmesi için gerekli olan çocuğun doğum tarihi doğru olarak kaydedilip hesaplanmalıdır(64).

2.1.8.2 Vücut Ağırlığı

Süt çocukluğu döneminde büyüme ve gelişmenin izlenmesinde kullanılan en duyarlı yöntemdir (65). Çocuklar eğer 24 aydan küçük ve ayakta duramıyorsa, 10 grama kadar duyarlı olan bebek tartısında tartılmalıdır. Bu çocuklar tartılırken giysilerinin çıkarılmış olması gerekir. İki yaş ve üzerindeki çocuklar ise ayakkabıları çıkarılmış, ayakta ve dik bir şekilde durmalı ve 100 grama kadar duyarlı olan tartılar ile tartılmalıdır.

2.1.8.3 Boy Uzunluğu

İki yaşına kadar yatırılarak daha büyük çocuklarda ayakta dururken ölçüm yapılır (64). İki yaşın altındaki çocuklar yatarak sırtüstü, iki yaşından büyüklerse ayakta duruyorken boyları ölçülür. Büyük çocuklar ayakkabılarını çıkararak, ayakta ve dik dururken boy ölçümleri yapılmalıdır. Çocuğun topuğu, kalçası ve skapulası ölçüm tahtasına temas etmelidir. Çene iki yandan mandibula köşelerinden yukarıya doğru itilerek, göz ile kulak heliksinin üst tarafını birleştiren hattın yere paralel olması sağlanmalıdır. İki yaş altındaki çocuklarda boy uzunluğu sırtüstü pozisyonda, bir tarafı hareketli olan boy ölçüm masasında gerçekleştirilmelidir. Çocuk, baş kısmı masanın hareketsiz olan tarafına gelecek şekilde yatırılmalı; düz pozisyonda olmalı ve dizlerini kırmamasına özen gösterilmelidir. Boy ölçüm masasının hareketli tarafı ise ayak tabanına temas edecek şekilde yerleştirilir. Ancak ilk iki yaşa kadar ayakta yapılan ölçümlerin, yatarak yapılan ölçümlerden yaklaşık 1-2 cm daha kısa olabileceği unutulmamalıdır (64).

2.1.8.4 Yaşı Göre Boy

Kronik malnütrisyonunda kullanılan; çevresel faktörlerin, yaşam şartlarının standartların altında olmasının, sık enfeksiyon geçirmenin, düşük ekonomi ve sosyal durumun göstergesi olan bir parametredir (66). Medyan boy uzunluğu değeri olarak ölçülen hastanın yaşına ve cinsine uygun olarak 50. persentile denk gelen boy uzunluğu kabul edilir.

Ölçülen Boy Uzunluğu: Yaşı ve Cinsine Göre Medyan Boy Uzunluğu x 100

2.1.8.5 Boya göre Ağırlık (Rölatif Tartı)

Akut malnütrisyon için kullanılan bir parametredir. Ancak kronik beslenme bozukluğu ve ya kronik hastalık durumlarında da görülebilir. Yaşı bilinmeyen çocuklarda yaştan bağımsız olduğu için çok faydalıdır (66).

Boya Göre Ağırlık= Ölçülen Ağırlık/ Boy Yaşına Göre İdeal Ağırlık x 100

Tablo 6: Rölatif Tartı

Boya Göre Tartı Oranı(%)	Beslenme Bozukluğu
<%70	Ağır Derecede Malnütrisyon
%70-79	Orta Derecede Malnütrisyon
%80-89	Hafif Derecede Malnütrisyon
%90-110	Normal Çocuk

2.1.8.6 Üst Orta Kol Çevresi

Üst orta kol çevresi, vücuttaki kas dokusunu ve yağ depolarını yansıtan aynı zamanda da o anki nütrisyonel durumu gösteren önemli bir antropometrik veridir (67).

Tablo 7: Üst Orta Kol Çevresi

Normale Göre Üst Kol Çevresi(%)	Beslenme Bozukluğu
<75	Ağır Derecede Malnütrisyon
75-80	Orta Derecede Malnütrisyon
80-85	Hafif Derecede Malnütrisyon
>85	Normal Çocuk

2.1.8.7 Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Çocuğun cilt altı yağ dokusunu yansıtmakla birlikte sahip olduğu enerji deposu ve yağ kitlesi hakkında da kabaca yol gösteren bir ölçümdür. Kaliper adı verilen özel bir alet ile hastanın biceps, triceps, suprailiak ya da subskapular adeleler ölçülebilir (68). Yapılan ölçümler kısa dönemdeki beslenme durumundan ziyade uzun dönemdeki beslenme durumunu daha iyi göstermektedir. Triceps'ten ölçüm daha çok kısa süreli beslenme durumunu gösterirken, subskapular alandan ölçüm enerji durumu yanında tüm vücuttaki yağ depolarını da göstermektedir.

2.1.8.8 Vücut Kitle İndeksi

İki yaşından sonra çocuğun beslenmesini gösterir. Normal dağılımı gösteren persentil eğrilerine göre değerlendirme yapılır. Çocuğun ölçüm değerleri eğriler üzerinde işaretlenir ve normal sınırlarda olup olmadığı belirlenir (69).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \text{Vücut Ağırlığı(Kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

2.2 Obezite ve Tanımı

Obezite, latince 'obezus' kelimesinden köken almaktadır ve 'çok şişmanlık' anlamına gelmektedir ve genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda vücut yağ dokusundaki artış ile karakterizedir. Obezitenin tanımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından; yağ dokusunda ve diğer organlarda sağlığı bozacak şekilde anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Diğer bir deyimle obezite, vücut yağ oranının artması sonucunda ortaya çıkan endokrin ve metabolik değişiklikler ile karakterize kompleks, çok faktörlü bir hastalıktır (70). Bu duruma, genellikle alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması durumu yani enerji imbalansı sebep olur(71). Bunun yanında genetik faktörler, çevresel faktörler ve hormonal faktörler de suçlanmaktadır (72).

2.2.1 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 5-19 yaş grubu çocuk ve adolesanlarda fazla kilolu veya obez olma oranının 1975 yılında %4 iken, 2016 yılında bu oranın %18'e yükseldiğini açıklamıştır. Aynı yaş grubunda obezite oranı, 1975 yılında %1'in altındayken; 2016 yılında kızlarda %6'ya erkeklerde %8'e yükselmiştir. DSÖ 2019 yılı verilerine göre, 5 yaşın altında yaklaşık 38,2 milyon çocuk fazla kilolu veya obez iken; 2016 yılı verilerine göre 5-19 yaş arasında 340 milyondan fazla çocuk ve adolesan fazla kilolu veya obezdir (73).

Avrupa'da yedi ülkeden (Türkiye, Bulgaristan, Romanya, Litvanya, Almanya, İtalya ve Hollanda) 5206 (ortalama yaş 8,6±1,2, %50,2 erkek) okul çocuğunu kapsayan 4 çalışmada, Türk çocuklarında obezite prevalansının %7,7 ile Avrupa'da Romanya'nın ardından ikinci sırada olduğu bildirilmiştir (74). COSI-TUR 2016 verilerine göre Türkiye'de ilkökul 2. sınıfa giden 7-8 yaş grubundaki çocukların %14,6'sı fazla kilolu ve %9,9'u obezdir (sırası ile kızlarda %15,7 ve %8,5; erkeklerde %13,6 ve %11,3). Sonuç olarak Türkiye'de 7-8 yaş grubundaki her 4 çocukta biri fazla kilolu veya obezdir. Bu veriler, COSI-TUR 2013 çalışması ile karşılaştırıldığında, çocuklarda obezitenin üç yılda %19,3 oranında arttığı (kız %28,8, erkek %13) ve özellikle kız çocuklarındaki artışın alarm boyutlarında olduğu görülmektedir (74).

Obezite en sık yaşamın ilk yılı, 5-7 yaş arası ve puberte döneminde görülmektedir . Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşlarında da obez olmaktadır. Erişkin obezlerin yaklaşık %30'unun çocukluk çağında da obez oldukları gösterilmiştir (75,76). Bu verilerden yola çıkarak, çocukluk çağı obezitesinin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu söylenebilir.

2.2.2 Etiyoloji

Çocukluk çağı obezitesinde yağ doku artışı ; genetik, iştah, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve enerji harcanma düzeyinden etkilenen karmaşık bir etkileşimin sonucudur(77) .

2.2.2.1 Gebelik ve Obezite

Gebelik sırasında annenin vücut ağırlığı ve beslenme faktörleri muhtemelen metabolik programlamanın önemli bir belirleyicisidir. Çalışmalar, rahim içi ortam ile çocuk sağlığı ve kilosu arasındaki bağlantıyı göstermektedir(78).

Bazı araştırmalar, bir annenin hamilelik öncesi kilosunun ve hamilelik sırasında aldığı kilonun, çocuğun doğum ağırlığının ve/veya çocukluk dönemindeki kilosunun belirleyicileri olduğunu (79) ve bu ilişkinin, genetik ve diğer doğum öncesi çevresel faktörlere göre ayarlandıktan sonra da devam ettiğini ileri sürmektedir(80-85).

Gestasyonel diyabetli annelerin çocuklarında obezite riski artmaktadır. Hayvan deneyleri gebelik döneminde aşırı beslenme veya malnütrisyonun hipotalamus ve pankreatik beta-hücre gelişimini etkilediğini göstermiştir (86).

Gebelik sürecinde annenin mikrobiyatasındaki değişiklikler infantın mikrobiotasını da etkilemektedir. Fazla tartılı ve obez gebelerde Bacteroides, Clostridium, ve Staphylococcus daha fazlayken Bifidobacterium normal tartılı gebelere göre daha azdır. Bu mikrobiyata çeşitliliği çocuğa aktarılmakta ve obezite riskini arttırabilmektedir(87).

Doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), doğum haftasına göre yüksek doğum ağırlığı (LGA) ve prematüre olan bebeklerde çocukluk çağı obezitesi oranları yüksek saptanmış ve bu duruma yüksek insülin direncinin de eşlik ettiği gösterilmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde obezite oranlarının yüksek olması doğumdan sonra hızlı bir büyüme ve infant mamalarına maruz kalması olarak gösterilmektedir (88,89,90).

2.2.2.2 Erken Çocukluk ve Obezite

Bebeklik dönemindeki beslenme şekli ilerleyen dönemde çocuğun kilo alımı ile ilişkilidir. Anne sütü almamış çocuklarda obezitenin anne sütü ile beslenmiş çocuklara göre iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Obez çocuklarda yapılan bir çalışmada, %25'inin anne sütü aldığını, %68'inin sadece formula ile %7'sinin ise anne sütü ve formula ile beslendiği saptanmıştır (91). Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, ek gıdalara zamanından önce geçilmesi obeziteyi kolaylaştırmaktadır. Bu dönemde ağırlığı %90'ın üzerinde olan bebeklerin %36'sının, normal kilolu olanların ise yalnızca %14'ünün ileri yaşamlarında obez oldukları saptanmıştır (92).

2.2.2.3 Çevresel Faktörler ve Obezite

Çocukluk çağı obezitesinin prevalansı ve insidansı coğrafik konum sosyoekonomik durum, ırksal ve etnik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Hızla değişen beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam şekli, sosyoekonomik düzeyin yükselmesi, şehirleşmenin artması, kız cinsiyet, beslenme ile ilgili yanlış inanışlar, akademik stres ve fiziksel aktivite olanaklarının kısıtlı olması

gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı obezitesi için çevresel risk faktörleri olarak öne sürülmektedir(93) Çevresel faktörler obezite ile ilgili önlenebilir etkenler oldukları için önemlidirler.

Aile ortamı çocuğun yeme davranışını belirlemede önemli bir etkidir (94). Ebeveynler çocukluk çağında obezite gelişmesinde etkili çevresel faktörlerden olup ailenin beslenme pratikleri, çocukların beslenmeyle ilgili algı, tutum ve davranışlarını etkiler (95). Ailenin yiyeceği ödül olarak sunduğu çocuklarda haz duygusunun gelişmesine bağlı olarak duygusal yeme davranışının geliştiği gösterilmiştir (96). Çocukluk çağında obezite oluşumunda ebeveynlerin besleme tarzları, ebeveyn yeme alışkanlıkları ve çocukların yeme davranışları önemli rol oynar (97).

TV seyretmek, belki de çocukluk döneminde obezitenin gelişimi üzerindeki en iyi bilinen çevresel etkilerdendir. Televizyon seyretmek için harcanan zaman miktarı veya bir çocuğun yatak odasında televizyonun varlığı, çocuklarda ve ergenlerde obezite prevalansı ile doğrudan ilişkilidir(98,99). Bir çalışma, televizyonun obezite üzerindeki etkilerine öncelikle enerji alımındaki değişikliklerin aracılık ettiğine dair kanıt sağlar. Randomize başka bir çalışmada ise , aşırı kilolu dört ila yedi yaşındaki çocuklar arasında televizyon izleme ve bilgisayar kullanımının azaltılması, fiziksel aktivitede belirgin bir değişiklik olmaksızın, iki yıllık müdahale sırasında hem BKİ'yi hem de enerji alımını azaltmada etkili olmuştur (100).

Elektronik oyunların kullanımı da çocukluk döneminde obezite ile ilişkilendirilmiştir(101,102). İsviçre'de yaşayan çocuklardan oluşan bir çalışmada, elektronik oyunların kullanımı, diğer faktörlerden bağımsız olarak, obezite ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş. Obezitenin televizyon kullanımı ve fiziksel aktivite eksikliği ile ilişkisi, diğer popülasyonlardan alınan sonuçları teyit etmekte ve obezitenin önlenmesi için potansiyel stratejilere işaret etmektedir(101).

Oyuncu tarafından etkileşimli fiziksel aktivite gerektirecek şekilde tasarlanan video oyunlarına; "exergames" denir (103).Fiziksel aktiviteyi artırmak veya obeziteyi tedavi etmek için egzersiz oyunlarının etkinliği sistematik olarak araştırılmamıştır. Birkaç çalışma, oyun süresi boyunca enerji harcamasında genellikle küçük veya orta düzeyde bir artışa neden olduklarını ileri sürmektedir (104-108). Örnek olarak, iki çalışma, bazı yaygın spor simülasyonu egzersiz oyunlarını oynamanın enerji harcamasının, hareketsiz oyunlardan daha yüksek olduğunu, ancak sporun kendisi kadar yüksek olmadığını bulmuştur (106,109).

Şekerle tatlandırılmış içeceklerin (meyve suyu dahil) tüketiminin bazı kişilerde obezite gelişimine önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir (110,111). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklarla ilgili ulusal temsili anketlere göre, şekerle tatlandırılmış içecekler günde ortalama 270 kcal sağladı ve toplam kalori alımının yüzde 10 ila 15'ini temsil etti (112). Ayrıca,

randomize bir çalışma, aşırı kilolu ve obezitesi olan ergenler arasında şekerle tatlandırılmış içecek tüketimini azaltmanın, vücut kitle indeksinde (BMI) mütevazı bir düşüşle ilişkili olduğunu göstermiştir (113). 5 ila 12 yaşındaki çocuklarda (esas olarak normal kilolu) yapılan ayrı bir randomize çalışmada, günde bir porsiyon yapay olarak tatlandırılmış içecek tüketimi, şekerle tatlandırılmış bir içecek tüketimine kıyasla daha az kilo alımı ve yağ birikimi ile ilişkilendirildi. içecek (114).

Azalmış uyku süresi ve/veya uyku kalitesindeki düşüklük ile obezite arasında kanıtlanmış bir ilişki mevcuttur(115,116). Uykunun obezite ile ilişkisinden bağımsız olarak, insülin direnci ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi olabilir. Uykuda solunum bozukluğu olan obez ergenlerle ilgili çeşitli çalışmalarda, uyku bölünmesi ve aralıklı hipoksemi, yağlanmadan bağımsız olarak azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir(117-119). Uyku süresinin kısalığı; abdominal obezite, artmış kan basıncı ve anormal lipid profiline neden olarak kardiyak vasküler riski de arttırmaktadır (120).

Klinik olarak pratikte kullanılan ilaçların yan etkisi olarak da iştah artışı ve kilo alımı görülmektedir. Obezite ile kliniğe başvuran hastalarda nedenler arasında düzenli kullanılan ilaçlar da sorgulanmalıdır. Tartı artışına sık sebep olduğu bilinen ilaçlar (17);

- Glukokortikoidler
- Trisiklik antidepresanlar
- Siproheptadin
- Antitiroid ilaçlar
- Fenotiazin, sodyum valproat
- Östrojen, progesteron
- Lityum
- Propronolol ve diğer beta blokerler
- Risperidon,olanzapin gibi antipsikotikler(121)

Adenovirüs türü D serotip 36 ile enfekte olmuş hayvanlarda vücut ağırlığı artmıştır (122). Bazı insan çalışmaları ayrıca adenovirüs serotip 36 antikollarının varlığı ile obezite arasında bir ilişki bulmuştur (123,124), ancak diğerleri bulunmamıştır (125).

2.2.2.4 Obezite ve Genetik

Yapılan çalışmalarda obez ebeveynlerin çocuklarındaki obezite sıklığının normal kilolu ebeveynlerin çocuklarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Farklı ortamlarda yetişen monozigot ikizlerin VKİ'lerinin benzer olması, evlat edinilen çocukların VKİ'lerinin biyolojik ebeveynlerine benzer olması genetik yatkınlığı göstermektedir (126,127,128). Obeziteye genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile kilo alımı kolaylaşır (129).

Genetik faktörler erken yaşta obezite geliştiği durumlarda akla gelmelidir.Obezite genellikle çoklu gen defektlerinin katkılarıyla gözlense de,obeziteye eşlik eden monogenik defektler ve sendromlar da mevcuttur. Genetik ilişkili obezite görülen hastalarda ek bazı klinik özellikler aranmalıdır; kısa boy, dismorfik özellikler, gelişim geriliği, mental retardasyon,

retinal değişiklikler ve sağırlık gibi (77). Obezitenin birincil tezahürü olduğu çeşitli spesifik sendromlar tanımlanmıştır. Bunlar, üçüncü basamak merkezlerdeki çocukluk obezitesinin yüzde birinden azını oluşturan obezitenin nadir nedenleridir (130,131,132). Prader Willi Sendromu; obeziteyle birlikte giden sendromlardan en sık görülenidir. Neonatal hipotoni, mental retardasyon, hiperfaji, fasiyal dismorfî, hipogonadotropik hipogonadizm ve boy kısalığı eşlik eder.

En sık görülen tek gen defekti ise melanokortin 4 reseptör gen mutasyonudur. Diğer gen defektleri ise; leptin, leptin reseptör, proopiomenanokortin ve proprotein konvertaz gen defektleridir (133, 134).

2.2.2.5 Metabolik Programlama

Maternal beslenme fetal büyüme ve gelişmede kritik bir belirleyicidir (135). Gebelik sırasındaki olumsuz beslenme koşullarının fetüsün karaciğer, pankreas, böbrek, kalp, kas gibi birtakım organların yapısını ve işlevini kalıcı olarak değiştirerek birçok yetişkin hastalığına yol açabileceği uzun zamandır bilinmektedir (136).

Fetal programlama kavramı ilk olarak 1998’de Barker ve Hales tarafından önerilmiş ve daha sonra Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (Developmental Origins of Health and Disease -DOHaD) teorisi haline gelmiştir (136). Bu teori olumsuz rahimiçi ortamın neden olduğu fetal metabolik programlamanın fetüste yetişkin dönemdeki metabolik hastalıkları indüklediğini ileri sürmektedir. Fetal metabolik programlama, büyüme ve gelişmedeki metabolik sinyal yollarının nispeten kalıcı değişikliklerinde rol oynar. Fetal büyüme ve gelişmenin yapısı ve/veya fonksiyonel değişiklikleri üzerinde geri dönüşü olmayan etkilere yol açabilir (137).

Diyet bileşenleri ile uterusda genomun yeniden düzenlenmesi arasındaki ilişkinin keşfi ve yaşamın ilk aşamalarında epigenetik programlamanın başlatılmasının sonraki aşamalarda organizmanın fenotipini kalıcı olarak değiştirebileceği gerçeği heyecan verici bir bulgudur (138)Maternal yetersiz beslenme DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve miRNA profilinde değişiklikleri indükler (139). Böylece adipogenezis ve metabolizmayla ilişkili genlerde değişikliğe yol açarak fetal rahimiçi büyümede geriliğe, insülin direncine ve diyabete yatkınlığı artırmaktadır (139).

Besin ögesi fazlalığı veya eksikliği insülin ve leptin direnci dahil olmak üzere hipotalamik yolların regülasyonunu kalıcı olarak değiştirebilir. Bu durum besin alımında ve ağırlık kazanımında kalıcı artışların temeli olabilir (140). Primatlar üzerinde yapılan çalışmalar yüksek enerjili maternal diyetin epigenetik kovalent histon modifikasyonları yoluyla fetüsün kromatin yapısını da değiştirerek obezitenin epigenetik programlamasına yol açabileceğini bildirmiştir (139,141)

2.2.2.6 Endokrin Bozukluklar

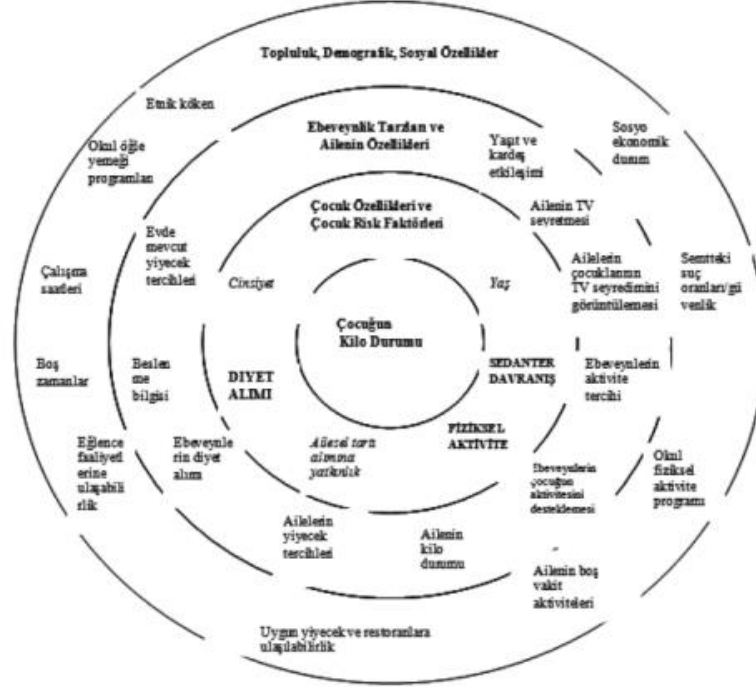
Endokrin bozuklukların neden olduğu çocukluk çağı obezitesinde genellikle morbid obeziteden daha hafif klinik obezite tipleri ile karşılaşmaktadır (142). Çocukluk ve ergenlik dönemi obezitesinin nedenleri arasında endokrin bozukluklar sıklık olarak %1'lik kısmını oluşturur (143). Kortizol fazlalığı (kortikosteroid ilaçlar, Cushing sendromu), hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, edinilmiş hipotalamik lezyonlar, psödohipoparatiroidizm tip 1a (Albright kalıtsal osteodistrofi) temel obeziteye sebep olan endokrin bozukluklardır (17,144,145) . Obezite ile giden endokrin hastalıklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8 : Obezitenin Sekonder Nedenleri (146)

Monogenik Obezite Nedenleri	Endokrin
Melanokortin 4 reseptör eksikliği	Hipotiroidizm
Sim 1 haploinsufficiency	Büyüme hormonu eksikliği
Leptin reseptör eksikliği	Pseudohipoparatiroidizm
Leptin eksikliği	Steroid maruziyeti
Proopiomelanocortin eksikliği	Psikolojik
Proprotein convertaz 1 eksikliği	Yeme bozuklukları
Sendromlar	Depresyon
Prader Willi	İlaç Alımı
Cohen	Trisiklik Antidepresanlar
Bardet Biedl	Antipsikotikler
Albert Herediter Osteodistrofisi	Antiepileptikler
Beckwith-Wiederman	Glukokortikoidler
Carpenter	Sülfonilüreler
Aström	Hipotalamik Nedenler
Nörolojik	Tümör
Beyin tümörü	Kraniofaringeoma
Kranial radyasyon öyküsü	ROHHAD*/ROHHADNET** sendromu

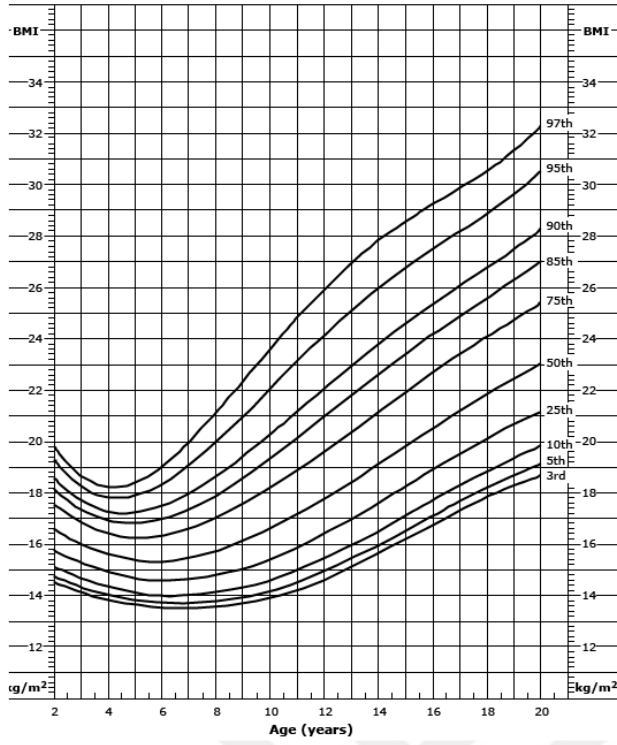
*ROHHAD= hipotalamik disfonksiyon ilişkili hızlı başlayan obezite + hipoventilasyon+ otonomik disregülasyon **ROHHADNET = hipotalamik disfonksiyon ilişkili hızlı başlayan obezite + hipoventilasyon+ otonomik disregülasyon+ nöral crest tümörü varlığı

Bağlamsal Model Doğrultusunda Çocuklarda Obeziteyi Etkileyen Faktörler

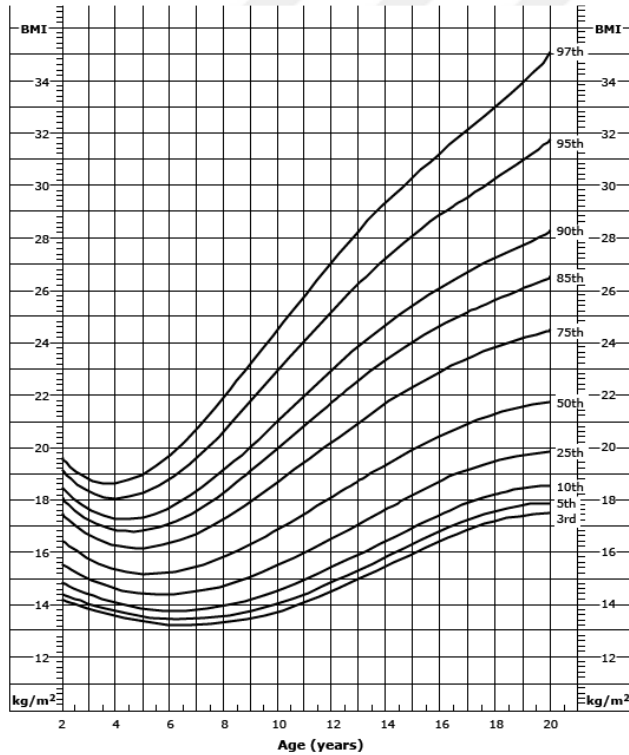


Şekil 1. Bağlamsal (Contextual) Model

Kaynak: Davison, K. K., Birch, L. L. (2001). Childhood overweight: A contextual model and recommendations for future research. *Obes Rev*; 2(3): 159-171. (Şeklin kullanımı için yazardan izin alınmıştır)



Şekil 2.1: Vücut kitle indeksi-yaş persantilleri, erkekler, 2 ila 20 yaş, CDC (147).
BMI: body mass index; CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).



Şekil 2.2..: Vücut kitle indeksi-yaş persantilleri, kızlar, 2 ila 20 yaş, CDC (147). BMI: body mass index; CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).

2.3 Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri

Çocukluk çağı obezitesi, endokrin, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemleri dahil ancak bunlarla da sınırlı olmayan vücuttaki hemen hemen her sistemi etkileyen komorbiditelerle ilişkilidir. Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve steatohepatit dahil olmak üzere obezitesi olan gençlerde karşılaşılan komorbiditelerin çoğu önceden “erişkin” hastalıkları olarak kabul ediliyordu. Bu komorbiditelerin şiddeti tipik olarak obezitenin şiddetiyle birlikte artar(148).

2.3.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

2.3.1.1 Hipertansiyon

Obez bireylerde insülin direnci nedeniyle oluşan hiperinsülinemi, sempatik sistem aktivasyonu, artmış sodyum geri emilimi ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonu HT’un ortaya çıkmasında rol oynar(149).

Hipertansiyon riski aşırı kilolu ve obezitesi olan çocuk ve ergenlerde artar ve obezitenin şiddeti ile koreledir (148,150). Kesitsel bir çalışmada, orta derecede obezitesi olan çocuklarda hipertansiyon prevalansı yaklaşık yüzde 4, şiddetli obezitesi olanlarda ise yüzde 9’du (151).

Hipertansiyon, ayaktan kan basıncı izleme kullanılarak değerlendirildiğinde, obezitesi olan çocukların yaklaşık yüzde 50’sinde saptanır (152,153). Muayene odasında anlık kan basıncı ölçümleri kullanıldığında ise önemli ölçüde daha az hipertansiyon vakası tespit edilir (154) ; "Maskeli hipertansiyon" denilen bu durum, özellikle obezitesi olan çocuklarda yaygındır ve klinik olarak önemli sonuçları vardır. Çocukluk döneminde obezitenin varlığı, yetişkinlik döneminde de hipertansiyon riskini artırır, ancak bu risk, birey yetişkinliğe kadar kilo verirse ortadan kalkar (155,156).

2.3.1.2 Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Günümüzde obezite koroner kalp hastalıkları için değiştirilebilir bir majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada 26 yıl izlenen 3000 kişide obezitenin; cinsiyet, yaş, kolesterol, sigara kullanımı, glukoz intoleransı, HT’dan bağımsız şekilde kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olup bu durum yağ dokunun vasküler fonksiyonları düzenleyen bir endokrin organ gibi çalışması ile açıklanmaktadır (157).

Hipertansiyon, ventriküler hipertrofi, endotelial disfonksiyon, artmış karotis arter intima media kalınlığı, koronerlerde ve aortta yağ çizgileri ve fibröz plaklar sonucunda oluşan ateroskleroz riski bulunmaktadır. İnsulin direnci ise karotiste erken başlayan ateroskleroz oluşumu için bağımsız bir risk faktörüdür (158).

Çocukluk ve ergenlik döneminde obezitesi olan bireyler için intima-media kalınlaşması yetişkinlikte kilo verseler bile devam eder (159).

İnsülin direnci, erken karotis aterosklerozu için, hipertansiyon ve dislipidemi gibi çeşitli diğer kardiyovasküler risk faktörleri ayarlandıktan sonra bağımsız bir risk faktörüdür(160). Aterosklerotik doku bozukluklarının obezlerde erken başladığı, buna bağlı olarak koroner arter hastalığı riskinin arttığı ve genç yaşlarda gözlenebileceği ifade edilmiştir. Erkek ve obez çocuklarda normal tartılı bireylere göre kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görülme sıklığının 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (161).

2.3.1.3 Dislipidemi

Obeziteyle ilişkili olarak lipid profilinde trigliserit yüksekliği ve high density lipoprotein (HDL) düşüklüğü görülür. Buna “aterojenik dislipidemi” denmektedir. Özellikle santral yağlanma yani bel çevresi arttıkça bu risk artmaktadır (162-164). Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü artmış yağ dokuyla ilişkili olan lipid metabolizması bozukluklarıdır (165).

2.3.2 Psikososyal

Çocukluk çağı obezitesinin psikososyal sonuçları yaygındır ve zayıf benlik saygısı, kaygı, depresyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin düşmesini içerir.(166-168) Obezitesi olan çocukların zorbalık ve ayrımcılığın kurbanı olma olasılıkları daha yüksektir (169) Ergenlik döneminde obezitenin, normal kilolu yaşlılarına kıyasla daha düşük aile gelirin, daha düşük evlilik oranlarına ve daha yüksek yoksulluk oranlarına sahip olduğu kaydedilmiştir(170).

Obezlerde özellikle ergenlik döneminde bozuk vücut imajına bağlı depresyon, anksiyete, olumsuz bir benlik düşüncesine sahip olma, özgüven kaybı, kendinden nefret etme, öfke nöbetleri gibi psikolojik bozukluklar sık görülmektedir. Tüm bunlara bağlı olarak bireylerin sosyal ilişkileri, akademik başarıları ve yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmektedir (171,172).

2.3.3 Santral Sinir Sistemi Problemleri

2.3.3.1 İdiyopatik İntrakranial Basınç Artışı (Psödötumor Serebri)

Çocuklar ve ergenlerde nadirken obezitesi olan çocuklarda sıklığı artmaktadır. Normal kilolu çocuklarda idiyopatik intrakraniyal basınç artışı prevalansı yaklaşık 100.000'de 4'dür ve risk obezitenin şiddeti ile artmaktadır (173). Bu durum obezitede artmış intraabdominal, plevral ve kardiyak doluluk basıncına sekonder serebral venlerde karşı direnç gelişmesiyle izah edilmektedir (174).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan çocuklar ve ergenler tipik olarak baş ağrısı ile başvurur. İlişkili şikayetler mide bulantısı, kusma, retrooküler göz ağrısı, geçici görme bulanıklıkları, görme kaybı ve çift görme olabilir. Papilödem karakteristik muayene bulgusudur(175). VKİ'nin normale getirilmesi, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalar için tedavinin bir parçasıdır.

2.3.4 Gastrointestinal Sistem Problemleri

2.3.4.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Hepatosteatoz)

Çocuklarda alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. NAFLD spektrumu, basit steatozdan ilerleyici steatohepatit ve siroza kadar değişebilir(176,177).Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı artık çocuklarda karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir(178).NAFLD'li hastaların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, laboratuvar anormallikleri karaciğer transaminazları (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz), alkalın fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz seviyelerindeki yükselmeleri içerir(179,180).Görüntüleme, ultrasonografide artan ekojenite ile gösterilen karaciğer yağlanması varlığını doğrulayabilir, ancak karaciğer biyopsisi basit steatoz, steatohepatit ve fibrozis arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapmanın tek yoludur ve ayrıca serum aminotransferaz düzeylerinin yükselmesinin diğer nedenlerini dışlamada yardımcı olabilir.

2.3.4.2 Kolelitiazis

Obezite, predispozan koşullar (örneğin, hemolitik anemi, parenteral beslenme öyküsü) olmayan çocuklarda safra taşlarının en yaygın nedenidir(181-183) Safra taşı riski vücut kitle indeksi (BMI) ile artar ve kızlarda erkeklere göre daha fazladır. Obez kızlarda, normal kilolu kızlara göre 7 kat daha sık kolelitiazis ile karşılaşmaktadır (184).

2.3.5 Vitamin ve Mineral İlişkisi

Prevalansı toplumlar ve bölgeler arasında değişse de, D vitamini eksikliği obezitesi olan çocuklar ve ergenler arasında yaygın görünmektedir (185-188). Bununla birlikte, obezitesi olan çocuklarda bu bulgunun klinik sonuçları belirsizliğini koruyor ve rutin taramanın faydası tartışmalıdır (189).

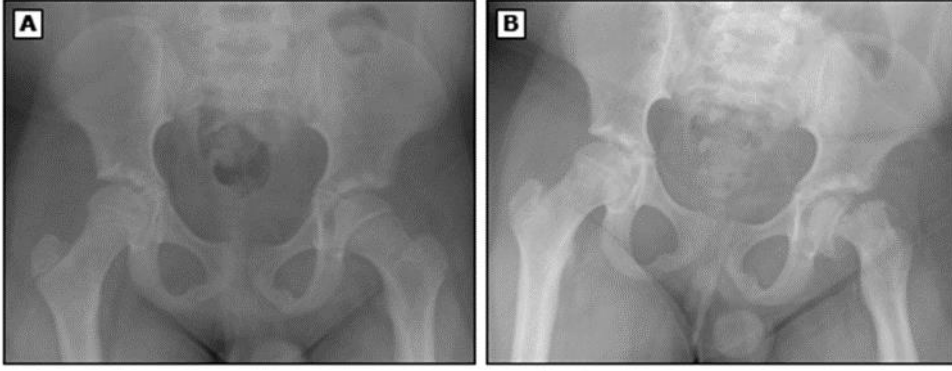
2.3.6 Obezite ile İlgili Ortopedik Sorunlar

Obez olguların puberte dönemindeki kemik yaşı yaşıtlarından ileride gider. Bunun sonucunda epifizleri daha erken kapandığından nihai boyları yaşıtlarına göre kısa kalmaktadır. Obez olgularda fazla tartıya bağlı olarak femur başı epifiz kayması en sık olmak üzere, tibia vara (Blount Hastalığı), genu varum ve valgus deformiteleri ile dizlerde daha yoğun olmak üzere osteoartrit görülebilmektedir(190,191).

2.3.6.1 Femur Başı Epifiz Kayması

Tipik olarak erken ergenlik döneminde ortaya çıkar ve obezite önemli bir risk faktörüdür. Femur boynundan epifizeal plak yoluyla femur başı ve epifizin yer değiştirmesiyle karakterize edilir(192). Kalça, kasık, uyluk ve dizde ağrı ile gelen daha öncesinde travma öyküsü olmayan obez ergenler karakteristiktir. Tanı radyografilerle doğrulanır(193).

Obez çocuklarda femur başı epifiz kayması görülme riski normal tartılı çocukların 2 katıdır(194). FBEKli hastalar, kontralateral FBEK oluşumunu önlemek için tedavi için bir ortopedi cerrahına ve uygun bir kilo verme programı için bir obezite uzmanına sevk edilmelidir(195).



2.3.6.2 Genu Varus ve Genu Valgus Deformitesi

Genu varus giderek belirginliği artan çarpık bacaklar ve tibial torsiyon ile karakterizedir. Aşırı ağırlık taşımaya bağlı olarak medial proksimal tibial büyüme plağının büyümesindeki durmaya bağlı ortaya çıkar (196). Genu varus'un klinik 16 özellikleri, diz ağrısı, instabilite şikayetleri ve şiddeti giderek artan çarpık bacaklılıktır. Tanı amaçlı radyografilerden faydalanılır (197). Genu valgus, tibiofemoral açının orta hatta doğru kayarak çarpık dizlere neden olduğu bir deformitedir. Fizyolojik genu valgus obezitesi olan çocuklarda daha yaygındır. Tanı amaçlı radyografilerden faydalanılır (198).



2.3.6.3 Kemik Kırıkları

Obezitesi olan çocuklar, sağlıklı vücut ağırlığına sahip olanlara göre kırıklara daha yatkındır (190,199). Yetişkinlerin aksine, obezitesi olan çocuklar vücut boyutuna göre ayarlandığında genellikle kemik kütleinde azalmaya sahiptir (200-202). Düşmeler sırasında vücut ağırlığından kaynaklanan stresin, D vitamini eksikliğinin, egzersiz eksikliğinden kaynaklanan azalmış kemik kütleinin ve obezitenin kemik üzerindeki diğer biyomekanik etkilerinin nispi katkıları belirlenmemiştir (203,204).

2.3.7 Obezite ile İlgili Solunum Sistemi Problemleri

2.3.7.1 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OSA, uyku sırasında üst hava yolunun tamamen tıkanmasını ve devam eden solunum çabasına rağmen hava hareketinin kesilmesini tanımlar; Kısmi hava yolu obstrüksiyonu obstrüktif hipoventilasyon olarak adlandırılır. OSA, tipik olarak, ancak her zaman kalıcı horlama ile ilişkili değildir. Obezite önemli bir predispozan faktördür; OUA prevalansı, obezitesi olan çocuk ve ergenlerde, sağlıklı kilolu olanlara kıyasla belirgin şekilde artmıştır. Örnek olarak, orta ila şiddetli obeziteye (BMI >97. persentil) sahip adolesanlarda yapılan bir çalışmada, polisomnogramda yüzde 45'inde OSA vardı (bu çalışmada apne-hipopne indeksi [AHI] >1.5 olarak tanımlanmıştır) (205).

Obezite ve uykuda solunum bozukluğu olan çocuklar ve ergenler özel bakım için sevk edilmelidir (206,207). Kilo kaybı havalandırmayı ve genel sağlığı iyileştirebileceğinden agresif bir kilo verme programı gerektirirler. Ek olarak, yeterli ventilasyonu yeniden sağlamak için kilo kaybı yeterli olana kadar sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) gerektirebilirler (207).

2.3.7.2 Obezite Hipoventilasyon Sendromu

OHS, aşırı obezite ve uyanıklık sırasında alveolar hipoventilasyon ile tanımlanır. Bu bozukluk nadirdir ancak yaşamı tehdit eder ve acil teşhis ve tedavi gerektirir(175). Daha yaygın olarak, obezite hastalarında, muhtemelen obezitenin neden olduğu kısıtlayıcı ventilasyon kusuruna bağlı olarak, hava yolu tıkanıklığı olmadığında uyku sırasında hipoventilasyon da olabilir. 64 çocuktan oluşan bir çalışmada, yüzde 17'sinde, yağ kütlesinin abdominal dağılımı ile ilişkili olan, sıklıkla şiddetli oksijen desatürasyonu ile hipoventilasyon epizodları vardı (208).

2.3.7.3 Obezite ve Astım İlişkisi

Obezite ve astım şiddeti arasındaki ilişki konusunda sonuçlar çelişkilidir. Obezite ve adipozite, astım insidansında artış ile ilişkilidir ve daha yüksek vücut kitle indeksi (BMI), daha yüksek astım şiddeti ile ilişkilidir. Bununla birlikte, biyolojik nedensellik kanıtlanmamıştır ve ilişki ters nedensellik ile açıklanabilir (yani, fiziksel aktiviteyi sınırlayan astım, obeziteye yol açar). Obezite ve astım, karmaşık ve tam olarak aydınlatılmamış ortak fizyolojik yolları paylaşır; başarılı kilo yönetiminden sonra iyileşen astım sonuçlarında ortak yönleri gösterilebilir (209).

2.3.8 Obezite ile İlişkili Endokrin Sistem Bozuklukları

2.3.8.1 Prediyabet

Obezite, insülin direncine sebep olarak T2DM (Tip 2 Diabetes Mellitus) oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci obezitenin yol açtığı pek çok komplikasyonun ortaya çıkmasına zemin hazırlar, bu komplikasyonlar obezitenin derecesi ve süresi ile orantılıdır (210).

Prediyabet bozulmuş açlık glukozu ya da (Oral Glukoz Tolerans Testi) OGTT de saptanan bozulmuş glukoz toleransı ile tanınır. Hemogloblin A1c (HbA1c) yüksekliğinin eşlik etmesi bu durumda destekleyicidir. Açlık glukoz düzeyinin ≤ 126 mg/dL olması, HbA1c düzeyinin

5,7-6,4 % olması OGTT yapılması gerekliliğini doğurur. 75 gr oral glukoz yüklemesi sonrası kan glukozunun 140-199 mg/dL arası olması bozulmuş glukoz toleransı varlığını gösterir. Bu duruma prediyabet denir ve artmış diabetes mellitus riskini ifade eder(211,212)(Tablo 4).

Tablo 9. OGTT değerlendirilmesi

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

2.3.8.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Obez çocuklarda %1-4 oranında tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) görülmektedir. Poliüri, nokturi, polidipsi saptandığında akılda bulundurulmalıdır. HbA1c $\geq 6,5$, açlık kan şekeri ≥ 126 ya da OGTT 2. Saat kan şekeri ≥ 200 olması halinde T2DM tanısı konur (213). Tip 2 DM son 15 yıla kadar çocukluk çağında pek akla gelmezken artan obezitenin de etkisiyle artık tip 2 DM sık görülmekte olup, ketoasidoz ile tanı alan hastalar mevcuttur(214).T2DM'nin erken tanınması hayati önem arz eder, çünkü agresif tedavi progresif nöropati, retinopati, nefropati ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonların gelişmesini geciktirebilir (215).

Çocukluk çağında obez olup sonrasında VKİ normal aralıkta devam eden erişkinler için tip 2 diyabet mellitus gelişme riski hiç obez olmamış kişilerle eşittir (216).

2.3.8.3 Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun tam olarak anlaşılamamış olsa da patogeneinde insülin direnci ve inflamasyonun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Karaciğer, yağ dokusu, çizgili kaslar ve pankreasta biriken serbest yağ asitlerinin insülin sinyal yolunu bozarak insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. Karaciğerde gelişen insülin direncine yanıt olarak glukoneogenez baskılanır. Oluşan hiperinsulinemi karaciğerde lipojenik enzimleri tetikler ve trigliserid yapımını artırır. Aynı zamanda hiperinsulinemiye bağlı olarak sempatik sinir sistemi aktivitesi ve renal sodyum retansiyonu sonucu hipertansiyon olabileceği düşünülmektedir (217). Ayrıca insülinin nitrik oksit üretimi yoluyla oluşan vazodilatör etkisi de insülin direnci varlığı halinde baskılanmaktadır (218).

Metabolik sendrom; abdominal obezite, insülin direnci, yüksek kan basıncı ve dislipidemiden oluşur. Çocukluk çağındaki obezite metabolik sendrom için risk faktörü olup T2DM ile beraber ilerleyen dönemdeki kardiyovasküler hastalıklara da zemin hazırlar (219). Metabolik sendromun çocuklarda ve ergenlerde uzun vadeli sonuçları bilinmediğinden, tarama ve tedavide bireysel kardiyometabolik risk faktörlerine (obezite, disglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon)

odaklanılmalı ve bunların sıklıkla birlikte kümелendiği kabul edilmelidir (220). Metabolik sendrom tanısına sahip ve birden fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip olan çocuklara özel önem verilerek, obezitenin kendisine ve bu risk faktörlerinin her birine yönelik önlem önerileri ile takip edilmelidir.

Tablo 10. Panel: IDF'in çocuklarda ve ergenlerde risk grubu ve metabolik sendrom tanımı

Parametreler	Değiştirilmiş ATP III	IDF (10-16 yaş)	NHANES III
Bel Çevresi		≥90 persentil*	≥90 persentil
Anormalliklerin Sayısı	≥3	≥2	Hepsi
Trigliserid	>95persentil	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)	≥110 mg/dL (1.24mmol/L)
HDL	<5 persentil	<40 mg/dL (1.03 mmol/L)	≤40 mg/dL (1.03 mmol/L)
Sistolik Kan Basıncı	>95persentil	>130 mmHg	≥90persentil
Diastolik Kan Basıncı	>95persentil	≥85 mmHg	≥90persentil
Glukoz	Bozulmuş Glikoz Toleransı	≥100 mg/dL (5.6 mmol/L)	Açlık ≥110 mg / dL (6.1 mmol / L)

ATP III:Adult Treatment Panel(Yetişkin Tedavi Paneli); IDF: International Diabetes Federation(Uluslararası Diyabet Federasyonu); NHANES:National Health and Nutrition Examination Survey(Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi); HDL: high-density lipoprotein(yüksek yoğunluklu lipoprotein);KB:kan basıncı.

* Ethnic-specific waist circumference (see Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. J Pediatr 2004; 145:439).

2.3.8.4 Hiperandrojenizm

Obez ergen kızlar, hiperandrojenizm ve erken başlangıçlı polikistik over sendromu (PKOS) açısından yüksek risk altındadır. Üreme çağındaki kadınların yüzde 7'sinden fazlası PKOS'tan etkilenir ve obezite bu riski arttırmaktadır. Kaliforniya'da yaşayan ergenlerle yapılan geniş bir kohort çalışmada, orta derecede obezitesi olan kızların yaklaşık yüzde 1 ila 2,5'ine ve aşırı obezitesi olanların yüzde 3 ila 5,7'sine PKOS tanısı konmuştur (221). PKOS'u olan genç kızlar; adet düzensizlikleri, akne, hirsutizm, akantozis nigrikans ve sebore dahil olmak üzere çeşitli semptomlara sahip olabilirler. Bazı hastalarda ergenlik döneminde tanı koymak zor olabilir (175). Obezitenin PCOS ile ilişkisi, yetişkin kadınlarda obezite ile doğurganlığın azalması arasındaki ilişkiden kısmen sorumludur (175).

2.3.8.5 Puberte ve Büyüme

Adrenal aksın santral uyarılmasının yanı sıra, obezitede artmış insülin düzeylerinin adrenal androjenlerin yapımını uyardığı düşünülmektedir. Obezitede yağ dokusunda androjen-östrojen dönüşümü artmaktadır. Artan cinsiyet steroidleri ise kemik yaşının ilerlemesine ve erken puberteye neden olmaktadır. Obez kızlarda sık görülen menstruel anomaliler genellikle menarşın on yaşın altında olmasıdır.(222,223). Obez erkeklerde ise jinekomasti görülebilir.

2.3.8.6 Kanser Riski

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezitenin kanser ile ilişkisi gösterilmiş olup obezlerde öncelikle meme, uterus, over, kolon, prostat kanserlerinde artış görülmektedir. Obezite ile kanser ilişkisi hiperinsülinemi, östrojen, bazı büyüme faktörleri ve safra asidi üretimindeki artış ile açıklanmaktadır (224).

2.4 Obezite Tanısında Kullanılan Antropometrik Ölçümler ve Diğer Yöntemler

Obezitenin tanısında, vücut ağırlığı ile birlikte vücuttaki yağ miktarının ölçülmesine yardımcı olan direkt laboratuvar yöntemleri veya antropometrik ölçümler kullanılarak elde edilen indirekt yöntemler kullanılmaktadır .

Çocuklarda kullanılan antropometrik yöntem olan boya göre ağırlık (relatif ağırlık) (RA) ölçümünde, çocuğun boyunun boy persantil çizelgesinde denk geldiği 50. persantile karşılık gelen 50 persantildeki ağırlıktan saptığı miktarı hesaplanır. RA %120'den fazlaysa obezite olarak kabul edilir(71).

Tablo 11. Obezite tanımları (225,226,227)

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

3.Yöntem ve Gereçler

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine Haziran 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 2 ila 12 yaş arası, nörolojik, gastrointestinal, metabolik, endokrin, enfeksiyon hastalığı olmayan prepubertal çocuklar dahil edildi. Çocuklar rölatif tartılarına göre obez, malnutre ve normal olarak 3 gruba ayrıldı.

Bütün hastalara tam bir fizik muayene yapıldı. Hastaların boyları (cm) sabit Seca 240 stadiometre ile ve ağırlıkları en hafif kıyafetleri ile olacak şekilde Tech Kiker Plus tartı ile belirlendi. VKİ (kg/m² olarak) ayrıca VKİ SDS değerleri CDC verilerine göre hesaplandı .

İştahsızlık şikayeti ile gelen, malnütrisyon saptanan (Waterlow sınıflamasına göre: boya göre ağırlığı <%90) ve beslenme problemi yaratacak herhangi bir kronik hastalığı olmayan 2 yaş üstü prepubertal çocuklar çalışmaya dahil edildi.

İştah fazlası şikayeti ile gelen, obezite saptanan (Waterlow sınıflamasına göre: boya göre ağırlığı >%120) ve beslenme problemi yaratacak herhangi bir kronik hastalığı olmayan 2 yaş üstü prepubertal çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak çocuk hastalıkları poliklinik muayenesine gelen ve enfeksiyon hastalıkları dışında herhangi bir nedenle kan vermesi gereken, boya göre ağırlığı %90-110 arası olan çocuklar alındı.

Çalışmamızda rölatif tartıya göre çocuklar %31,7 'si (n=45) malnütre; %33,1'i (n=47) normal ve % 35,2'si (n=50) obez olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Hasta grupları normal hastalara göre Beta-Trofin değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldı. Malnutre ve obez çocukların Beta-Trofin düzeyleri ve biyokimyasal değerleri normal kilolu çocuklar ile kıyaslandı.

3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.12.2019 tarih ve 6/21 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

3.2 Laboratuvar Tetkikleri

Çocuklardan 10-12 saat açlık sonrası sabah saat 08:00-10:00 arasında antekübital bölgeden vakumlu enjektörle biyokimya ve hemogram tüplerine kan örneği alındı. Alınan örnekler uygun devir ve süre ile santrifüj edildi. Santrifüj edilen tüplerden çocukların serumları her hasta için iki tüp olacak şekilde ependorf tüplerine alınarak human β -Trofin ELISA kiti ile çalışma yapılacak güne kadar -80°C'de saklandı. Laboratuvar tetkiklerinden glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), insülin, B12 vitamini, tam kan sayımı, c reaktif protein (CRP), ferritin ve β -Trofin değerleri değerlendirmeye alındı. Serum örneklerinde; glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, sT4, TSH, insülin, B12 vitamini, değerleri Abbot Architect İ2000, C4000 cihazları ile çalışıldı. HOMA-IR değerleri glukoz ve insülin sonuçlarına göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Hastaların tam kan sayımları Abbot Cell Dyn Ruby cihazı ile çalışıldı. Çalışma gününde ependorf tüplerindeki serum örnekleri oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serum örneklerinin erimesi sağlandı. Örneklerin, β -Trofin parametresi değerleri ELISA yöntemi ile plak okuyucusunda ölçüldü.

3.2.1 Betatrofin Test Protokolü

Çalışmada Human β -Trofin ELISA Kit (Elabscience, E-EL-H0890) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. Standartlar, kitin içersinden çıkan stok standartın seri dilüsyonu kullanılarak saptandı. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan ve serum örneklerinden 100'er μ l pipet aracılığıyla eklendi. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 1.5 saat inkübasyonu beklendi. İnkübasyon sonrasında kitte bulunan 30X'lik yıkama solüsyonu distile su ile hazırlanarak, ELISA plak yıkayıcıda 350 μ l'de 3 kez yıkandı. Bütün kuyucuklara 100 μ l "Biotin-antibody working solution" koyuldu. Mikro plağın üstü kapatılarak 37 C° de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi ELISA plak yıkayıcıda 350 μ l'de 5 defa tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 μ l "HRP-avidin working solution" eklendi. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama işlemi ELISA plak yıkayıcıda 350 μ l'de 4 kez yapıldı. Tüm kuyucuklara 90 μ l "Substrate Reagent" pipet aracılığıyla alınarak koyuldu, 35 mikropalak üstü örtülerek 10-20 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 μ l "Stop Solution" ilave edildi. Mikropalak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbandsda okundu.

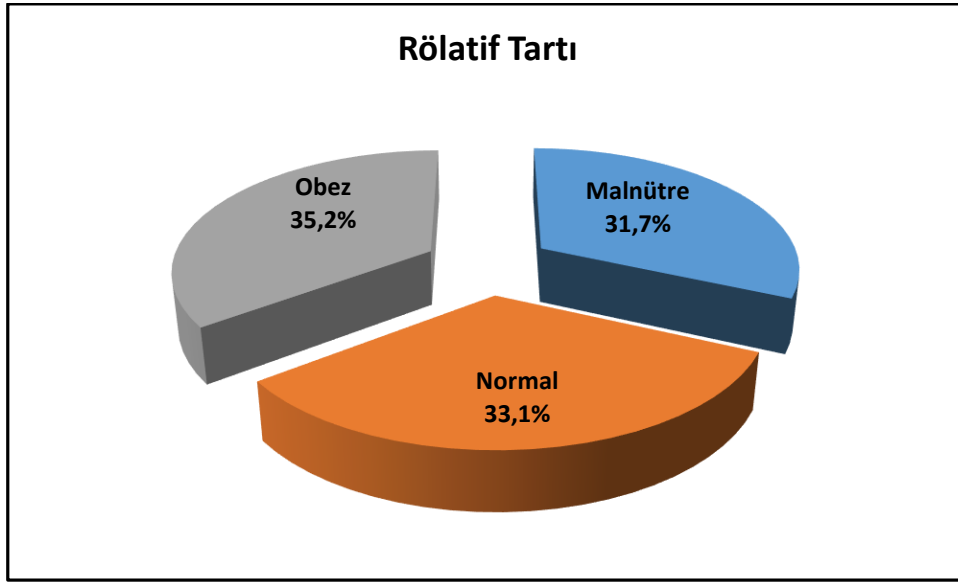
3.3 İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı. Gruplarda β -Trofin ile diğer değişkenlerin ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma Haziran 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında yaşları 2 yaş 2 ay ile 11 yaş 11 ay arasında görülen ortalama yaşı $7,69 \pm 3,04$ yıl olan toplam 142 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çocukların 71'i (%50) erkek; 71'i (%50) kızdır.

Çalışmada rölatif tartıya göre çocuklar üç grup halinde getirilmiş olup %31,7 'si (n=45) Malnütre; %33,1'i (n=47) normal ve % 35,2'si (n=50) Obez şeklinde incelenecektir.



Şekil 3: Rölatif Tartı Dağılımı

Tablo 12: Gruplar arasında demografik özelliklerin kıyaslanması

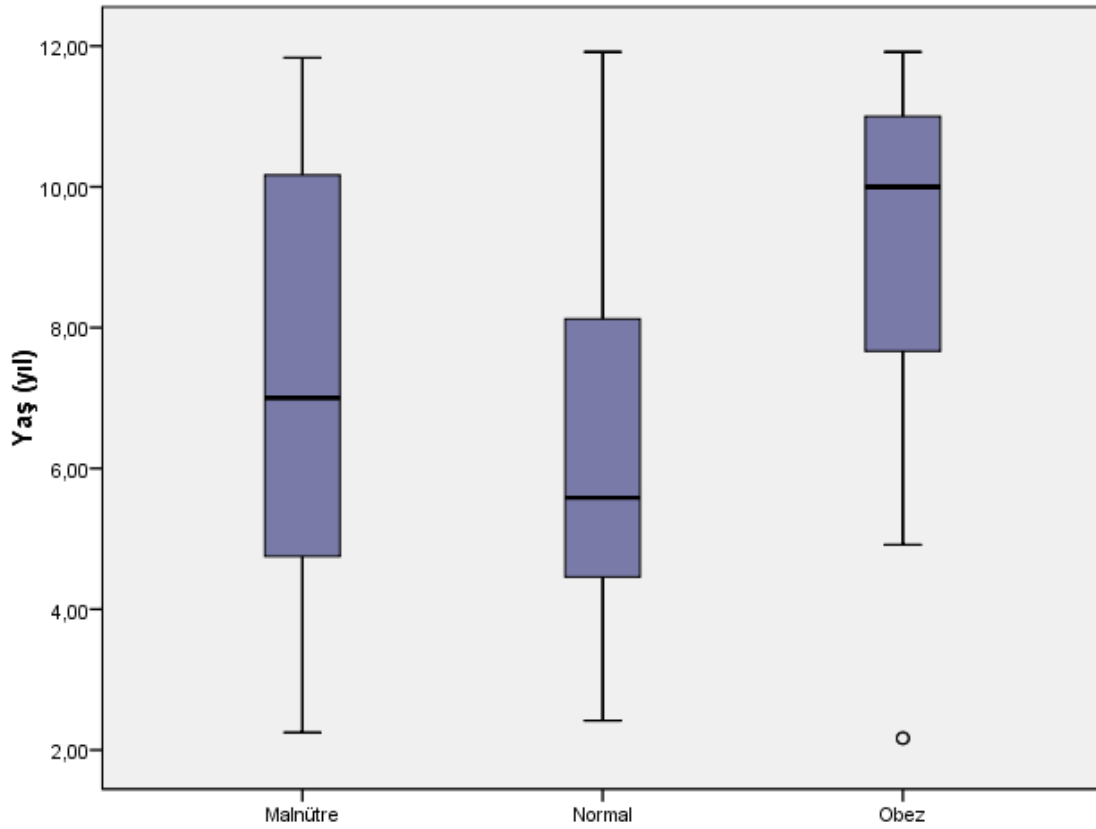
	Malnütre	Normal	Obez	Test	P
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	değeri	
Yaş (yıl)	7.33±3.13	6.54±2.87	9.16±2.49	11.620	^a0.001**
Boy (cm)	123.39±23.23	117.89±20.02	140.70±17.67	16.683	^a0.001**
	n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet				0.043	^c0.978
Erkek	23 (51.1)	23 (48.9)	25 (50.0)		
Kız	22 (48.9)	24 (51.1)	25 (50.0)		

**** $p < 0,01$**

^aOneway Anova test

^bPearson Ki kare test

Olguların yaş dağılımları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; obez grubun yaş ortalaması malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,006$; $p:0,001$; $p<0,01$). Malnütre ve normal grubun yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,407$; $p>0,05$).



Şekil 4: Grupların yaş dağılımı

Olguların boy ölçümleri dağılımları da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; obez grubun boy ortalaması malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,006$; $p:0,001$; $p<0,01$). Malnütre ve normal grubun boyları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,592$ $p>0,05$).

Gruplara göre cinsiyet dağılımlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13: Gruplara göre kilo, boy ve BMI ölçümleri ve Z skorlarının dağılımı

		Ortalama	SD	Median	Minimum	Maximum
		a			m	m
KİLO	Malnütre	23,6	12,4	20,0	9,0	68,0
	Normal	23,5	9,9	21,0	11,5	50,0
	Obez	49,9	18,8	49,0	16,0	98,0
KİLO Z SCORE	Malnütre	-1,01	1,11	-1,00	-4,50	2,48
	Normal	0,20	1,00	0,20	-2,50	3,00
	Obez	1,80	0,89	1,90	-1,20	3,40
BOY	Malnütre	123,4	23,2	121,0	80,0	166,0
	Normal	117,9	20,0	114,0	88,0	161,0
	Obez	140,7	17,7	143,5	94,0	170,0
BOY Z SCORE	Malnütre	0,08	1,12	0,20	-4,50	2,30
	Normal	0,41	1,29	0,48	-1,70	5,70
	Obez	1,22	1,64	1,10	-1,50	10,40
BMI	Malnütre	14,23	3,09	13,80	3,30	27,90
	Normal	16,06	1,61	15,90	12,90	20,30
	Obez	24,18	3,98	23,80	17,40	34,70
BMI Z SCORE	Malnütre	-1,73	1,04	-1,80	-3,80	2,18
	Normal	-0,11	0,93	0,16	-2,80	1,62
	Obez	1,87	0,42	1,90	0,90	2,80

Grupların kilo ölçümleri ve kilo Z skorları, boy ölçümleri ve boy Z skorları; BMI ölçümleri ve BMI Z skorları dağılımı Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 14: Grupların hemogram ölçümlerine göre değerlendirmeleri

		Ort±SD	Medyan (min-max)	Test değeri	^a p
HGB	Malnütre	12,38±1,32	12,6 (8,8-15,1)	2,942	0,056
	Normal	12,41±0,92	12,5 (10-14,2)		
	Obez	12,84±0,85	13 (11,3-14,8)		
HCT	Malnütre	37,03±3,12	37 (27,7-42,8)	4,413	0,014*
	Normal	37,11±2,32	37 (32-42)		
	Obez	38,47±2,57	38,7 (32-44)		
MCV	Malnütre	80,1±5,06	80 (62-91)	0,191	0,826
	Normal	79,78±4,69	81 (58-88)		
	Obez	79,53±3,78	80 (71-88)		
MCHC	Malnütre	32,81±1,77	33,1 (25,9-35,7)	1,049	0,353
	Normal	32,84±1,73	33 (27-35,3)		
	Obez	32,31±2,4	32,9 (20-35)		

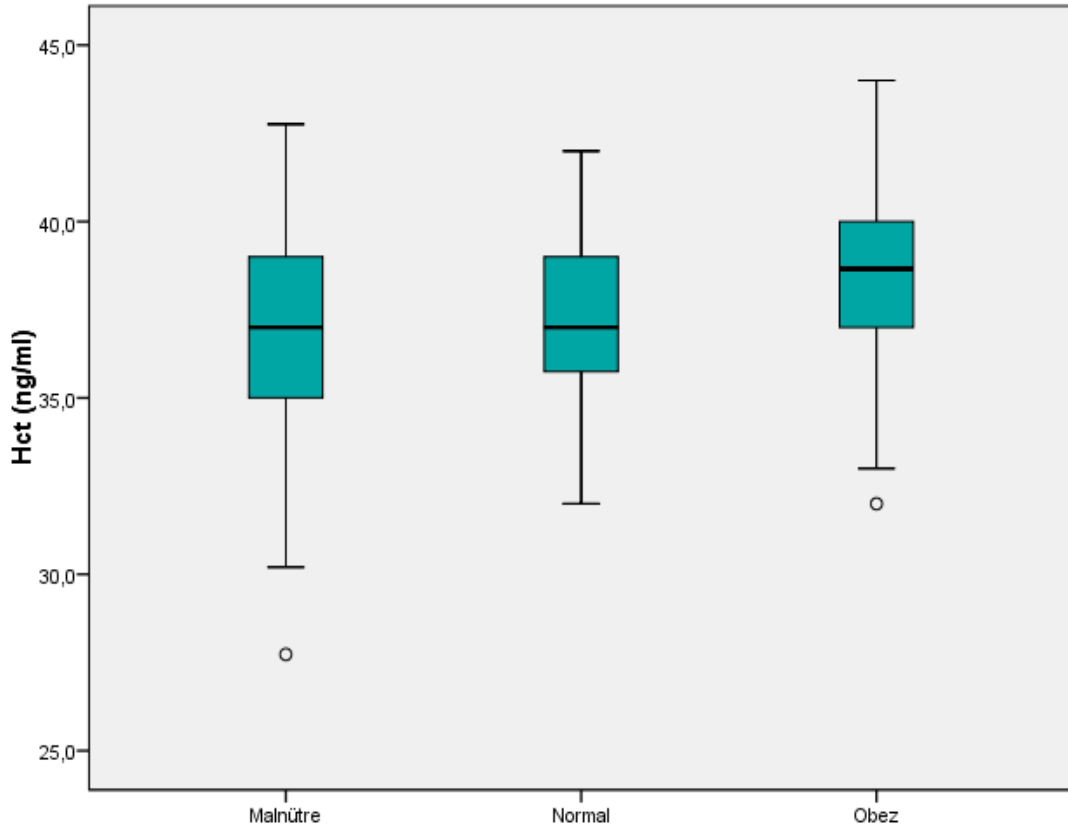
**p<0,01

^aOneway Anova test&post hoc Bonfereroni test

Gruplara göre hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$); ancak obez olgulardaki bir miktar yükseklik dikkat çekicidir.

Olguların hematokrit ölçümleri ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,014$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Bonferroni test ile incelendiğinde; obez grubun hematokrit ortalaması malnütre olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,042$; $p<0,05$). Diğer grupların hematokrit ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre MCV ve MCHC düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 5: Grupların hematokrit düzeyleri dağılımı

Tablo 15: Grupların biyokimyasal ölçümlerine göre değerlendirmeleri

		Ort±SD	Medyan (min-max)	Test değeri	p
Total Kolesterol	Malnütre	154,78±31,9	154 (92-252)	^a 2,440	0,091
	Normal	160,43±27,98	159 (108-225)		
	Obez	168,08±28,66	166,5 (111-218)		
HDL Kolesterol	Malnütre	56,38±12,73	56 (25,2-87)	^a 1,086	0,341
	Normal	54,31±12,95	53 (25-87)		
	Obez	52,26±14,89	53 (6-91)		
Trigliserid	Malnütre	77,2±38,87	70 (23-208)	^c 9,575	0,008**
	Normal	71,28±35,16	62 (26-234)		
	Obez	102,25±65,35	81,5 (11,5-376)		
Glukoz	Malnütre	89,91±6,95	90 (74-102)	^a 1,580	0,210
	Normal	89,64±10,19	87 (75-118)		
	Obez	92,44±8,22	92 (71-112)		
İnsülin	Malnütre	6,63±4,37	5,9 (1,4-22,4)	^c 41,623	0,001**
	Normal	6,15±5,58	4 (1,2-28)		
	Obez	14,21±8,97	10,9 (4-40,8)		
HOMA-IR	Malnütre	1,5±0,98	1,3 (0,2-5,1)	^c 40,802	0,001**
	Normal	1,42±1,43	0,9 (0,2-6,6)		
	Obez	3,22±1,98	2,5 (0,7-8,5)		
Ferritin	Malnütre	24,15±17,27	23 (2,6-85)	^c 6,546	0,038*
	Normal	25,25±17,19	21 (2-75)		
	Obez	32,02±19,07	30,2 (4,6-84)		
B12	Malnütre	417,22±150,77	398 (155-810)	^c 3,083	0,214
	Normal	393,83±178,27	344 (163-1033)		
	Obez	362,3±123,58	332,5 (182-741)		
T4	Malnütre	12,78±1,09	12,7 (10,9-15,3)	^c 0,534	0,766
	Normal	12,65±1,76	12,8 (3,2-15,5)		
	Obez	16,88±28,39	13 (9-213,4)		
TSH	Malnütre	2,1±1,01	1,8 (0,7-4,4)	^c 4,836	0,089
	Normal	2,21±1,85	1,8 (0,8-13,6)		
	Obez	2,49±1,19	2,4 (0,6-7,1)		
CRP	Malnütre	0,02±0,15	0 (0-1)	^c 5,842	0,054
	Normal	0,02±0,15	0 (0-1)		
	Obez	0,12±0,33	0 (0-1)		

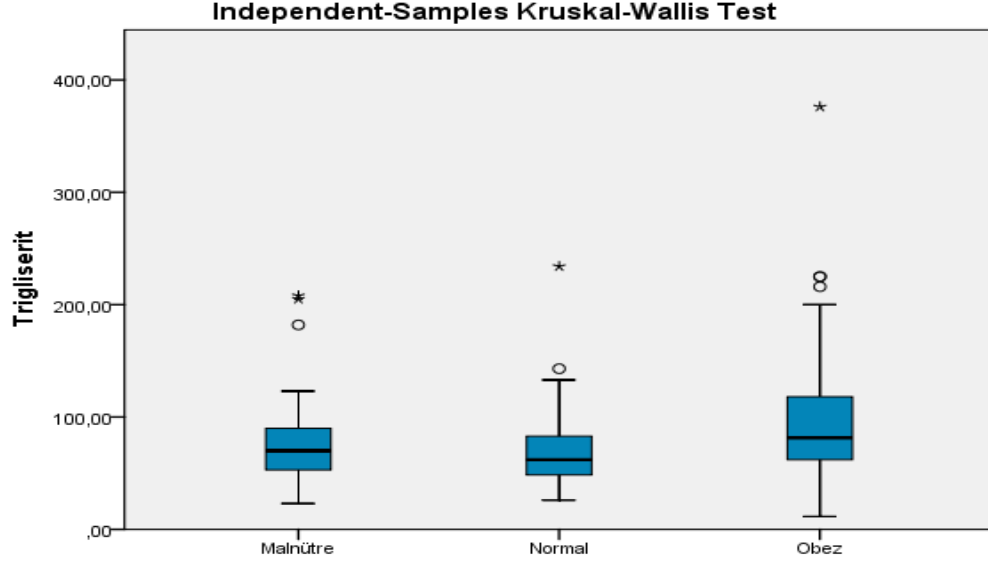
^aOneway Anova test&post hoc Bonfereroni test

^cKruskal Wallis test&post hoc Dunn test

**p<0,01

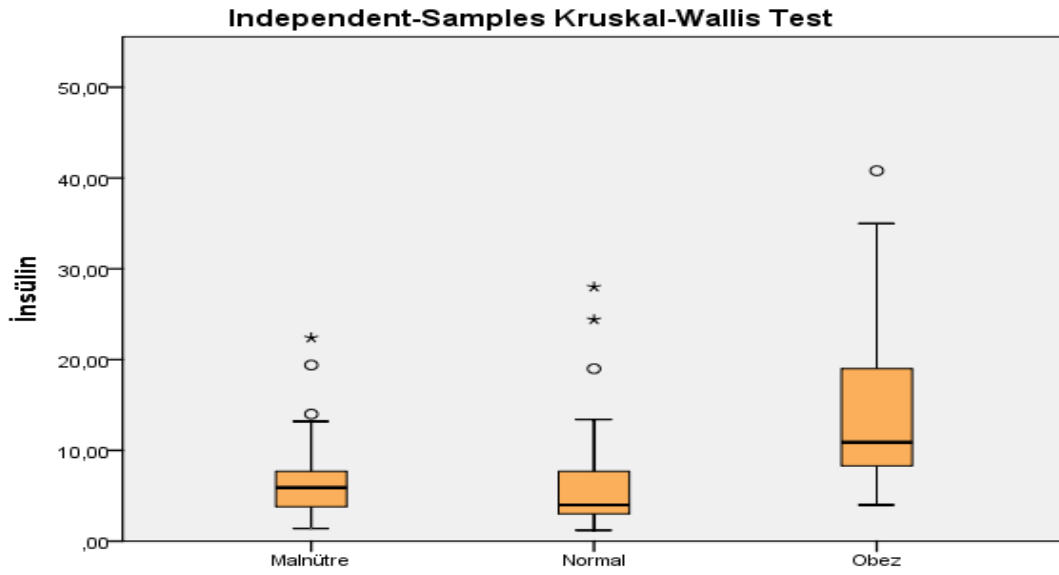
Total kolesterol, HDL kolesterol ve glukoz düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Trigliserit ölçümleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); Dunn test ilse yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun trigliserit ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,031$; $p=0,001$). Normal ile malnütre olguların trigliserit ölçümleri arasına anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).



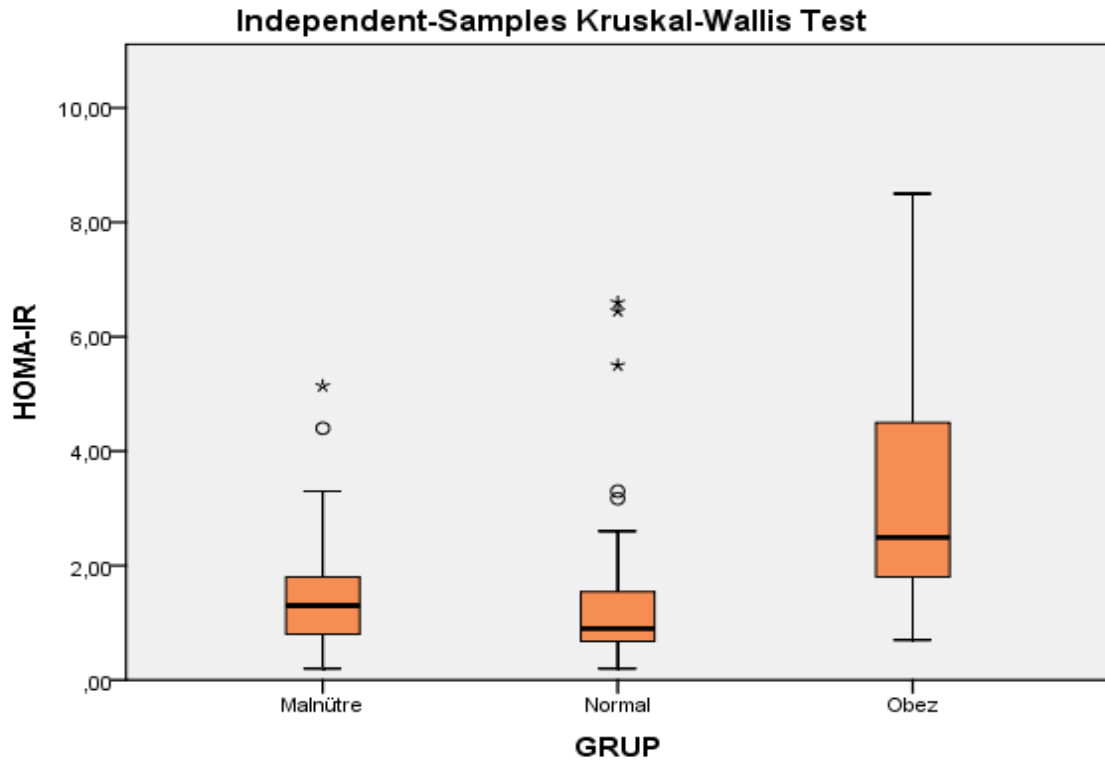
Şekil 6: Grupların trigliserit düzeyleri dağılımı

İnsülin ölçümleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); Dunn test ilse yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun insülin ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Normal ile malnütre olguların insülin ölçümleri arasına anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,733$; $p>0,05$).



Şekil 7: Grupların İnsülin düzeyleri dağılımı

HOMA-IR ölçümleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p < 0,01$); Dunn test ilse yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun HOMA-IR ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,01$). Normal ile malnütre olguların HOMA-IR ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,511$; $p > 0,05$).



Şekil 8: Grupların HOMA-IR düzeyleri dağılımı

Ferritin  l  mleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p < 0,05$); Dunn test ilse yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun Ferritin  l  mleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,020$; $p = 0,039$; $p < 0,05$). Normal ile malnütre olguların Ferritin  l  mleri arasına anlamlı far saptanmamıştır ($p = 1,000$; $p > 0,05$).

B12, T4, TSH ve CRP düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 16: Grupların Betatrofin ölçümlerine göre değerlendirmeleri

		Ort±SD	Medyan (min-max)	Test değeri	^c p
Betatrofin	Malnütre	348,83±268,94	239,11 (82,49-1204,64)	0,495	0,781
	Normal	456,31±453,72	300,23 (8,76-1931,64)		
	Obez	385,20±292,74	257,35 (16,43-1427,1)		

^cKruskal Wallis test&post hoc Dunn test

Gruplara göre betatrofin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 17: Gruplarda Betatrofin ile diğer özelliklerin ilişkisi

	Malnütre		Betatrofin Normal		Obez	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,229	0,130	-0,012	0,938	-0,152	0,291
Kilo Z Score	-0,028	0,854	0,177	0,234	-0,016	0,910
Boy Z Score	-0,183	0,230	0,262	0,075	0,009	0,952
BMI Z Score	0,181	0,234	0,101	0,498	0,048	0,741
HGB	-0,003	0,983	-0,205	0,167	-0,121	0,401
HCT	0,011	0,942	0,027	0,857	-0,065	0,654
MCV	-0,094	0,540	0,257	0,082	-0,129	0,372
MCHC	0,078	0,612	-0,385	0,008**	0,039	0,790
Total Kolesterol	-0,019	0,901	-0,009	0,954	0,070	0,630
HDL Kolesterol	-0,081	0,596	0,043	0,772	0,013	0,927
Trigliserid	-0,118	0,442	-0,063	0,673	0,136	0,346
Glukoz	0,064	0,678	0,057	0,702	-0,248	0,083
İnsülin	0,097	0,528	-0,076	0,613	-0,328	0,020*
HOMA-IR	0,147	0,337	-0,057	0,705	-0,340	0,016*
Ferritin	0,307	0,040*	-0,086	0,566	0,083	0,564
B12	-0,126	0,410	-0,094	0,530	0,057	0,695
T4	0,050	0,746	-0,550	0,001**	0,157	0,277
TSH	0,202	0,184	0,072	0,631	0,060	0,679
CRP	0,058	0,705	0,196	0,187	-0,053	0,713

r: Spearman's korelasyon katsayısı

*p<0,05

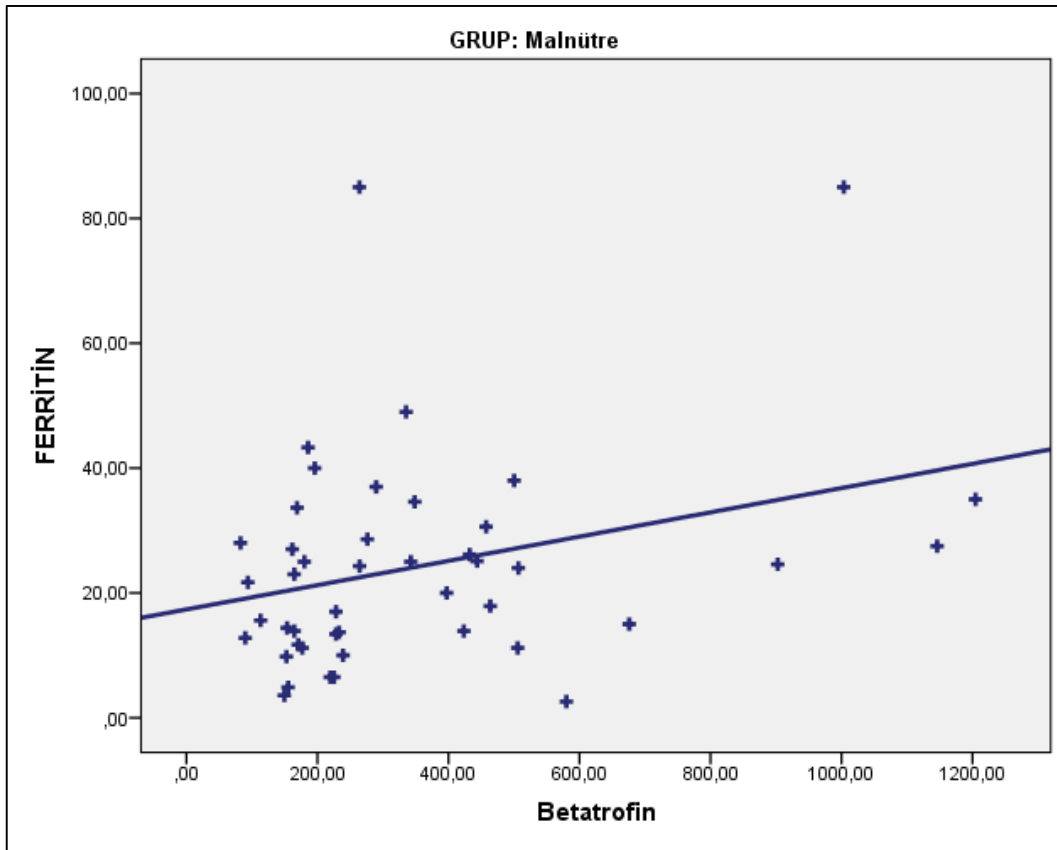
**p<0,01

Malnütre grupta;

Betatrofin ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Betatrofin ile hemoglobin, hematokrit, MCV ve MCHC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Betatrofin ile total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, glukoz, insülin, HOMA-IR, B12, T4, TSH ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$); Ferritin ile Betatrofin arasında ise pozitif yönde (*Ferritin arttıkça Betatrofin artmakta*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,307$; $p<0,05$).

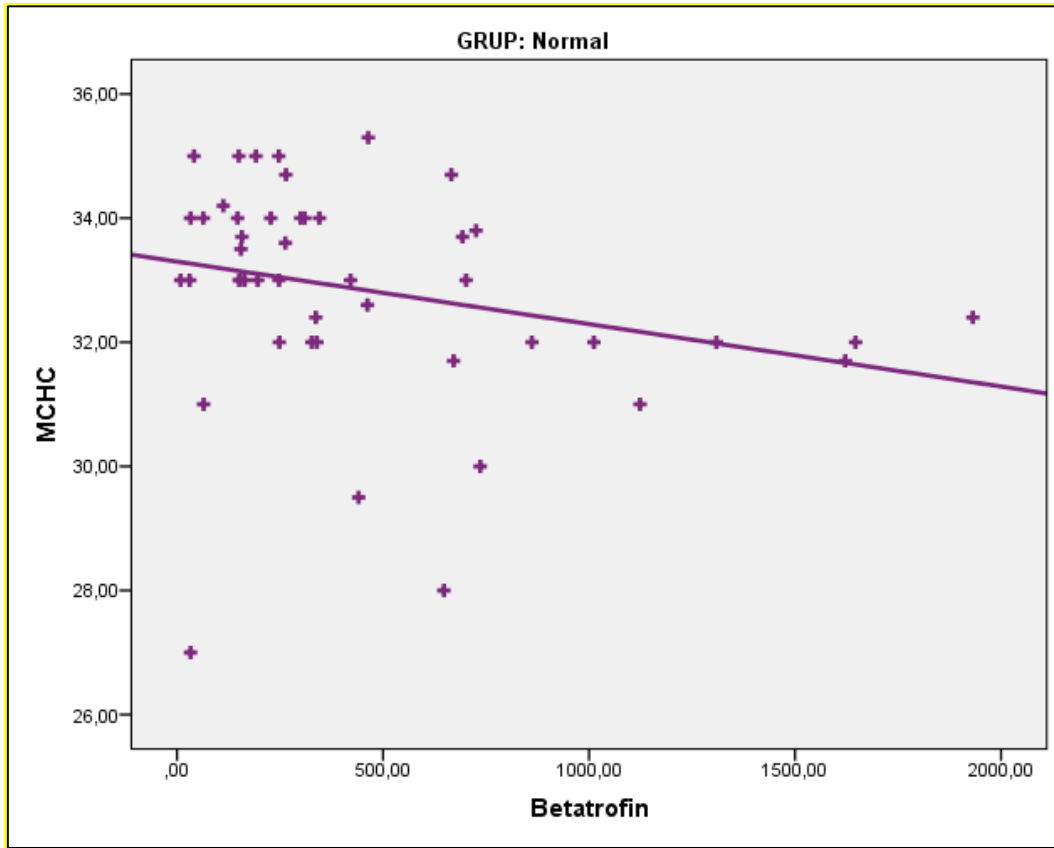


Şekil 9: Malnütre grupta; Betatrofin ölçümleri ile Ferritin ilişkisi grafiği

Normal grupta;

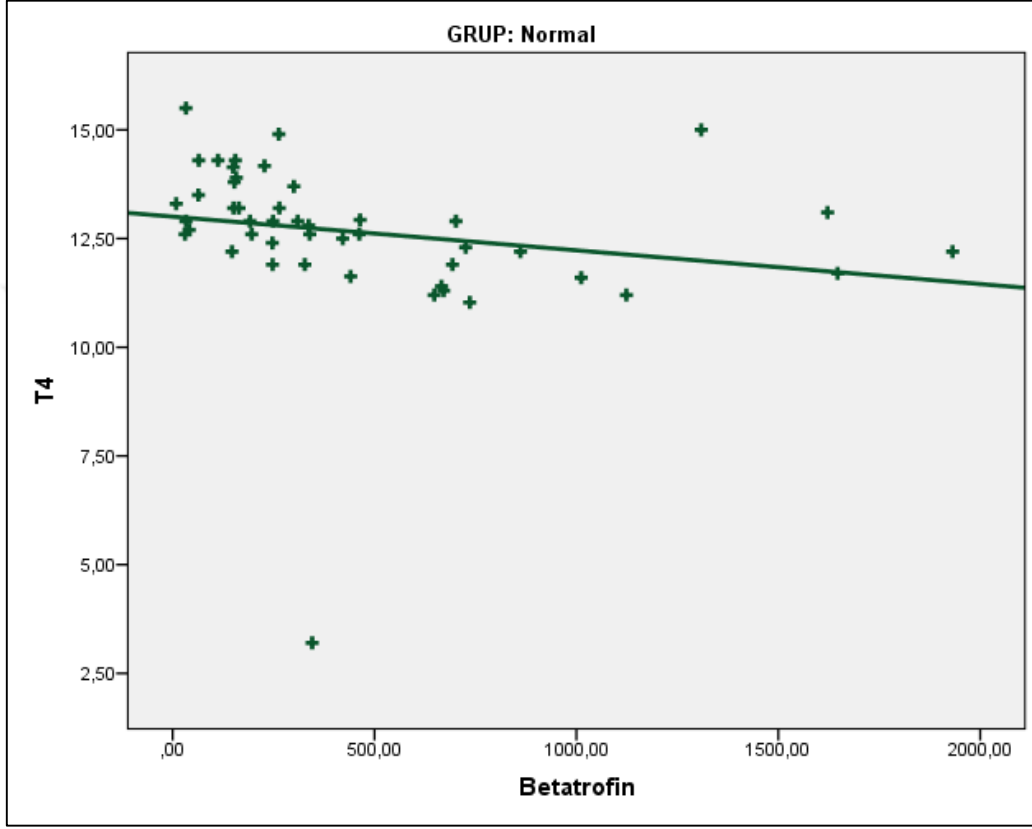
Betatrofin ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Betatrofin ile hemoglobin, hematokrit ve MVC ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$); MCHC ile Betatrofin arasında ise negatif yönde (MCHC arttıkça Betatrofin düşmekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,385$; $p<0,01$).



Şekil 10: Normal grupta; Betatrofin ölçümleri ile MCHC ilişki grafiği

Betatrofin ile T4 ölçümleri arasında negatif yönde (*T4* arttıkça *Betatrofin* düşmekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,550$; $p<0,01$). Diğer biyokimyasal değişkenlerin hiçbirisi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).



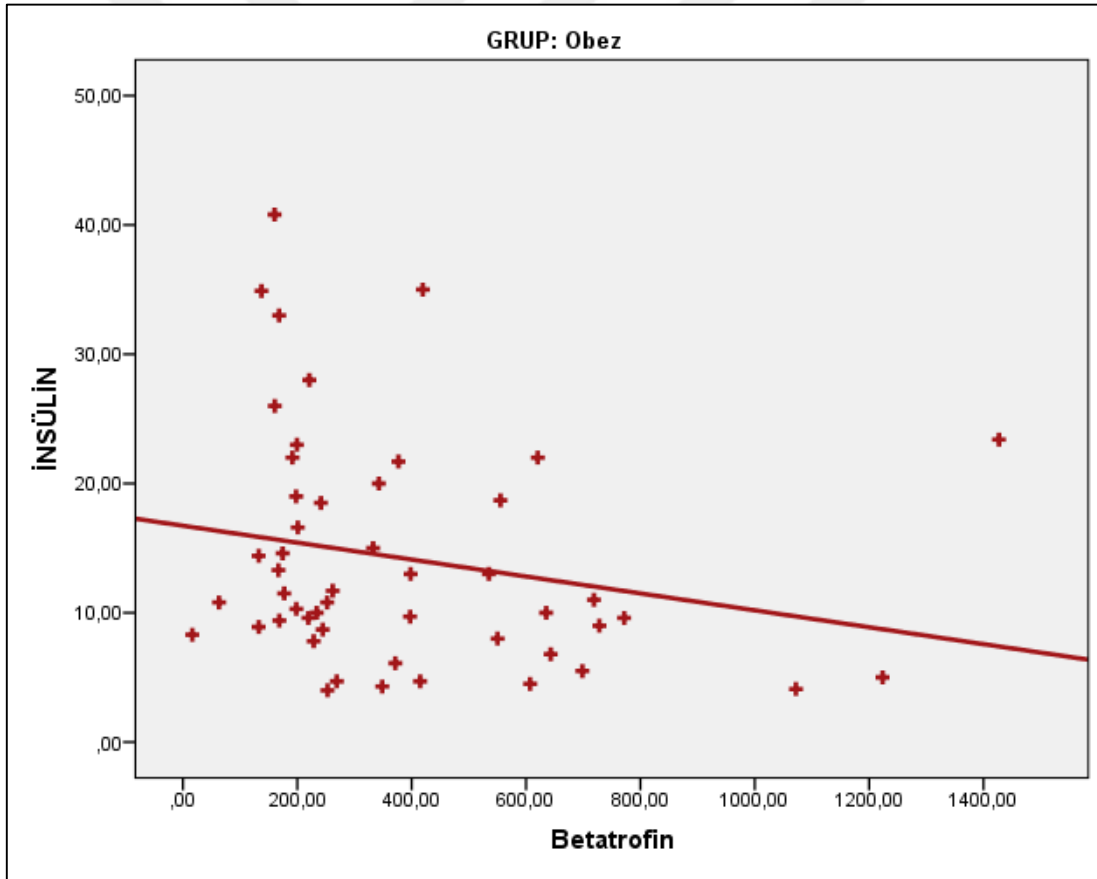
Şekil 11: Normal grupta; Betatrofin ölçümleri ile T4 ilişki grafiği

Obez grupta;

Betatrofin ile yaşı, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

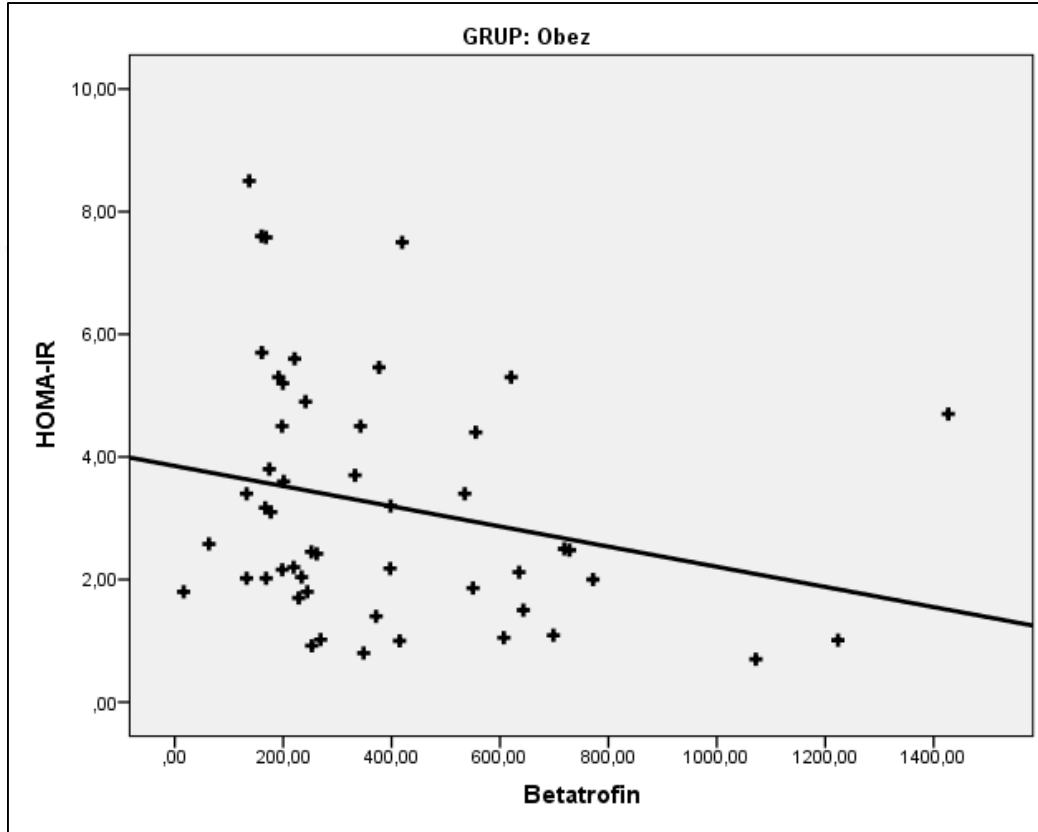
Betatrofin ile hemoglobin, Hematokrit, MVC ve MCHC ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Betatrofin ile insülin ölçümleri arasında negatif yönde (*insülin arttıkça Betatrofin düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,328$; $p<0,05$).



Şekil 12: Obez grupta; Betatrofin ölçümleri ile İnsülin ilişki grafiği

Betatrofin ile HOMA-IR ölçümleri arasında negatif yönde (*HOMA-IR* arttıkça *Betatrofin* düşmekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,340$; $p<0,05$).



Şekil 13: Obez grupta; Betatrofin ölçümleri ile HOMA-IR ilişki grafiği

Betatrofin ölçümleri ile diğer biyokimyasal değişkenlerin hiçbirisi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve özgün işlevler için vücudun gereksinmesi olan enerji ve besin öğeleri arasında bir dengesizlik durumu olarak tanımlarken, obeziteyi; yağ dokusunda ve diğer organlarda sağlığı bozacak şekilde anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesi şeklinde tanımlamaktadır (1,70).

Obezite, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (228,229). Obezite prevalansı arttıkça, ilişkili komorbidite ve komplikasyonların da artmaktadır (229,230). Sağlıksız, yetersiz ve dengesiz beslenme çocukluk çağında büyüme ve gelişmenin çocuğun yaşına uygun bir şekilde devam etmesini engellemekte ve çeşitli komplikasyonların gelişmesine sebep olmaktadır (70).

B- Trofin; farelerde Gm6484 insanlarda ise C19orf80 geni tarafından kodlanır ve primer olarak karaciğer ve yağlı dokudan sentezlenmektedir (231). Bu çalışmada β -Trofin düzeyi farklı vücut yapılarına sahip prepubertal çocuklarda ölçülmüş ancak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır B-Trofin aynı zamanda RIFL (Refeeding İndüklenmiş Yağ ve Karaciğer Proteini) Angptl8 (Angiopietin Benzeri Protein 8) ve lipasin olarak da adlandırılmaktadır(232).

B-Trofin, pankreas B hücrelerinde doza bağımlı olarak ciddi bir proliferasyon sağlaması yönüyle dikkat çeken son yıllarda keşfedilmiş bir hormondur (9). Karaciğer ve yağ doku tarafından sentezlenen ANGPTL8'in; fare ve insanlarda yapılan çalışmalarda beslenme ile sentezinin indüklendiği açlık ile ise sentezinin baskılandığı görülmüştür(232,233).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Tip2DM'lu ve gebe farelerde karaciğerde β -Trofin sentezinin arttığı tespit edilmiştir. Ancak spesifik olarak difteri toksini ile B-hücrelerinin yıkımı sonrasında β -Trofin sentezinde artış görülmemiş olup, bu da araştırmacıları β -Trofin seviyesinin insülin eksikliği ile değil insülin rezistansı ile düzenlendiği yönünde düşünmeye yönlendirmiştir (9).

Wu ve arkadaşlarının aşırı kilolu, obez ve normal kilolu 5-14 yaş aralığındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada; serum β -Trofin düzeyini cinsiyet ve BMI-Z skoru eşleştirilmiş 8 yaşından büyük normal kilolu çocuklarda, 8 yaşından küçük gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptamışlardır. Yine de β -Trofin düzeyiyle yaş arasında, normal kilolu sağlıklı grupta korelasyon yoktur(234). 8 yaşından büyük grupta β -Trofin düzeyi erkeklerde, kızlara oranla daha yüksek saptanmıştır(235). Bu bulgular insanoğlunun gelişiminin farklı aşamalarında farklı seviyelerde seks hormonlarına sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir ve gebelik süresince belirgin şekilde artmış olan β -Trofin seviyesi bu düşünceyi destekler niteliktedir(236). Ayrıca şaşırtıcı bir şekilde insülin direnci olmayan çocuklar ve adolesanlarda β -Trofin düzeyi ile BMI negatif korelasyon göstermiş olup; BMI-Z skoru ile korelasyon göstermemiştir. Birlikte ele alındığında bu gözlemler çocuklar ve adolesanlarda β -Trofin düzeylerinin yaş, cinsiyet ve BMI skoru gibi faktörlerden etkilenebileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise β -Trofin seviyesi ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru; obez, malnütre ve normal kilolu grupta anlamlı ilişki göstermemektedir.

B-Trofin lipid metabolizması üzerindeki etkisini lipoprotein lipaz inhibisyonu ile trigliserit klirensini azaltarak ve serum trigliserit düzeyini yükselterek gösterir (232). Ayrıca lipid metabolizmasının B-Trofin dizisindeki varyasyonlardan etkilendiği aşırı ekspresyonunun trigliserit seviyelerini arttırdığı bilinmektedir(232,238). B-Trofin eksikliğinde ise hem çok düşük yoğunluklu lipoprotein(VLDL) sekresyonunda azalma, hem de lipoprotein lipaz aktivitesinde artış ile serum trigliserit konsantrasyonu belirgin olarak azalırken, glukoz homeostazı üzerine ise etki etmemiştir(238). Gao ve arkadaşlarının Şangay’ın Fengxian bölgesinde yaşayan yeni tanı Tip2 DM, normal glukoz toleransı ve bozulmuş glukoz toleransına sahip 460 erişkin üzerinde yaptığı çalışmada B-Trofin ile TG düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bildirmiştir (239). Ambrosi ve arkadaşlarının 153 erişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise obeziteye eşlik eden hipertrigliseridemi ile ilişkili olarak beklenen yüksek B-Trofin seviyesinin aksine; obez kişilerde B-Trofin seviyelerinin büyük ölçüde azaldığını ve trigliserit düzeyi ile (negatif), HDL-Kolesterol düzeyi ile (pozitif) bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Korelasyon nedensellik anlamına gelmese de, B-Trofin konsantrasyonunun artan lipoprotein düzeylerini düşürmeyi amaçlayan bir kompensatuar mekanizma ile düşmüş olabileceği düşünülmüştür(236). Chen ve arkadaşları ise B-Trofin ile HDL-C, LDL-C,TC arasında negatif bir korelasyon bildirmişlerdir (240).

Çalışmamızda obez ve malnütre grupla kontrol grubu arasında B-Trofin ile Total Kolesterol, HDL Kolesterol ve Trigliserid arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tiroid hormonunun, çeşitli dokularda protein, yağ ve şeker oksidasyonunu teşvik ederek birçok metabolik süreci etkilediği bilinmektedir. Bu sebeple de vücut ağırlığını, büyümeyi, termogenezi değiştiren metabolizma ve enerji homeostazının düzenlenmesinde etkili bir role sahiptir. (241).

Han ve arkadaşlarının izole tiroid peroksidaz pozitifliği olan, hipotiridizm veya subklinik hipotiridizm tanılı olan sağlıklı kontrol grubundan oluşan 122 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hipotiridizm veya subklinik hipotiridizm tanılı grupta izole tiroid peroksidaz pozitifliği olan ve sağlıklı gruba kıyasla serum B-Trofin düzeyinin önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hipotiroidi şiddeti arttıkça (artmış TSH ve azalmış FT4 ile) ilişkili olarak serum B-Trofin düzeyinin arttığını gözlemlemişlerdir ve serum B-Trofin konsantrasyonunu bağımsız olarak TSH ve TG ile ilişkilendirmişlerdir. Bu nedenle de serum B-Trofin düzeyi üzerinde tiroid otoimmünesinin değil, tiroit yetmezliğinin daha etkili olabileceği sonucuna varmışlardır(242). Li ve arkadaşlarının Graves hastalarını ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan 128 erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada serum B-Trofin seviyelerini Graves hastalığı hastalarında sağlıklı kontrol deneklerine göre daha anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak serum B-Trofin seviyesinin, serbest triiyodotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4) ve tiroid peroksidaz antikorları (TPOAb) ile negatif korelasyon, tirotropin (TSH) ile ise pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (243).

Bizim çalışmamızda ise obez ve malnütre grupta B-Trofin ile TSH ve T4 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır; normal grupta ise TSH ile anlamlı ilişki saptanamazken T4 ile negatif yönde ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalar B-Trofinin TSH ile olan pozitif ve T4 ile olan negatif ilişkisini saptamış olup, hiperlipidemiye sahip subklinik Hipotiroidi hastaları için umut verici bir terapötik hedef olarak hareket edip edemeyeceğini de akıllara getirmektedir. B-Trofinin çabaya değer yönlerinden biri olarak hareket etmekte olup kesin sonuçlar için daha fazla geniş ölçekli prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda aynı zamanda obez, malnütre ve normal grupta B-Trofin ile hemoglobin, hematokrit, MCV ve MCHC arasındaki ilişkiyi araştırdık ancak istatistiksel anlamlı olarak sadece normal kilolu grupta MCHC ile B-Trofin arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptayabildik. Literatürde B-Trofin ile hemogram ve eritrosit parametreleriyle ilgili yapılan çalışma bulunmamaktadır ve anlamlı olup olmadığı hakkında kesin bilgilere ulaşmak için ileri düzey geniş ölçekli araştırmalara gerek vardır.

Battal ve arkadaşlarının obez olup Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı eşlik eden ve etmeyen aynı zamanda kontrol grubu olarak da 24 sağlıklı çocuk içeren 58 adölesanla yaptıkları çalışmada B-Trofin ile glukoz, açlık insülini ve Homa-İr arasında korelasyon saptanmamıştır(244). Fu ve arkadaşları Tip 2 DM hastalarında yaptıkları çalışmada açlık B-Trofin düzeyinin Tip2 DM hastalarında diyabet olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek saptamışlardır, bu bulgu insülin direnci varlığında B-Trofinin yükseldiği yönündeki çalışmalarını destekler niteliktedir. Bunun üzerine diabetik hastalarda B-Trofin ile glukoz ve insülin arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak için yaptıkları çalışmada pozitif bir ilişki saptamışlardır(B-Trofin arttıkça insülin glukoz da artmaktaydı)(245). Wu ve arkadaşlarının aşırı kilolu ve obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, insülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan gruba göre B-Trofin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik bulmuşlardır. Ancak normal kilolu, aşırı kilolu ve obez, insülin direnci olan ve olmayan olarak dört grupta yürüttükleri çalışmalarında B-Trofin ile açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR arasında korelasyon saptayamamışlardır(234).

Bizden önce yapılan çalışmalarda genelde B-Trofin ile insülin arasında ya pozitif bir ilişki saptanmıştır ya da korelasyon saptanamamıştır; diğer çalışmaların aksine biz çalışmamızda obez grupta B-Trofin ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptadık.

Anjiyopietin benzeri protein 8 (ANGPTL8), tip 2 diyabetli hastalarda metabolik ve inflamatuvar parametreler ve oksidatif stres ile ilişkilidir (246). ANGPTL8'in ayrıca Ikappa B kinaz IKKγ'nin seçici otofajik bozunması yoluyla yeni bir inflamasyon düzenleyicisi olduğu bildirildi (247). B-Trofin ile inflamasyon markerları arasındaki ilişkiyi açıklayacak yeterlilikte çalışma henüz yapılmamıştır. Yang ve arkadaşlarının inflamatuvar bir süreç Torasik Aort Diseksiyonu olan 78 hasta ve 73 kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada; artan ANGPTL8'in, TAD hastalarında daha yüksek bir inflamatuvar duruma işaret eden inflamasyon ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar B-Trofinin de bir iflamatuvar marker olarak kullanılabileceği yönündeki düşünceleri desteklemektedir (248).Murawska ve arkadaşlarının 238 erişkin ile yaptıkları çalışmada kadınlarda B-Trofin ile CRP arasında zayıf da olsa pozitif bir korelasyon saptamışlardır(249).

Çalışmamızda CRP ile B-Trofin arasında malnütre, obez ve normal grupta anlamlı bir farklılık saptamadık. Çocuklar üzerine CRP ile B-Trofin arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik herhangi bir çalışma henüz literatürde yoktur. Bu çalışmada inflamasyon markerı olarak kabul edilen ferritin ile ise malnütre grupta B-Trofin ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık.

B12 düzeyi ile B-Trofin arasında obez,malnütre ve sağlıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

6.Sonuç

Bizim çalışmamızda B-Trofin düzeyi değişik vücut yapılarına sahip 2-12 yaş arası çocuklarda ölçülmüş olup anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Dolaşımdaki betatrofin konsantrasyonları ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiler hakkında çocukluk veya ergenlik döneminde sadece birkaç çalışma vardır. Erişkinlerde obezite ile B-Trofin düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu nedenle çocuklarda kesin sonuçlara ulaşmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

B-Trofin ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda obez çocukların oluşturduğu grubun insülin seviyeleri malnütre ve normal çocukların oluşturduğu grupların insülin seviyelerinden anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Normal ile malnütre çocukların oluşturduğu gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde insülin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Obez çocukların HOMA-IR ve insülin değerleri malnütre ve normal çocukların HOMA-IR değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Normal ile malnütre çocukların oluşturduğu gruplar birbirleri ile kıyaslandığında ise HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Obez hasta grubunda B-Trofin ile HOMA-IR ve insülin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır.

Hasta gruplarımızın CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, grupların B-Trofin düzeyleri ile CRP değerleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. T4 ile B-Trofin arasında normal hasta grubunda negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda obez çocukların oluşturduğu grubun ferritin düzeyleri, malnütre ve normal çocukların oluşturduğu grupların ferritin düzeylerinden istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ancak normal çocuklar ile malnütre çocukların ferritin ölçümleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Ferritin ile B-Trofin arasında ise malnütre grupta pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. De Onis, M., Brown, D., Blossner, M., & Borghi, E. Levels and trends in child malnutrition. UNICEF-WHO-the World Bank joint child malnutrition estimates. *UNICEF Newyork*, (2012).
2. Thomas, Briony, and Jacki Bishop, E. Manual of dietetic practice. *John Wiley Sons* (2013).
3. Schofield, C. & Ashworth, A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high ? *Bull. World Health Organ.* **74**, 223–229 (1996).
4. Ergü, Ş. & Kalkim, A. A major chronic disease: Obesity in childhood and adolescence. *TAF Prev. Med. Bull.* **10**, 223–230 (2011).
5. Baker, S. et al. Overweight children and adolescents: A clinical report of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **40**, 533–543 (2005).
6. Ebbeling, C. B. et al. A Randomized Trial of Sugar-Sweetened Beverages and Adolescent Body Weight. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1407–1416 (2012).
7. Qi, Q. et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N.Engl. J. Med.* **367**, 1387–1396 (2012).
8. Berkey, C. S., Rockett, H. R. H., Gillman, M. W. & Colditz, G. A. One-year changes in activity and in inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: Relationship to change in body mass index. *Pediatrics* **111**, 836–843 (2003).
9. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell.* 2013;153:747–758.
10. Araujo TG, Oliveira AG, Saad MJ. Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic β cells: a current opinion. *Front Endocrinol.* 2013;4:146.
11. Kugelberg E. Diabetes: betatrophin-inducing β -cell expansion to treat diabetes mellitus? *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:379.
12. Raghow R. Betatrophin: a liver-derived hormone for the pancreatic β -cell proliferation. *World J Diabetes.* 2013;4:234–237.
13. Lickert H. Betatrophin fuels β cell proliferation: first step toward regenerative therapy? *Cell Metab.* 2013;18:5–6.
14. Gomez, Federico, et al. Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor. *Adv. Pediatr.* **7**, (1955).

15. Gómez, Federico, et al. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bull. World Health Organ.* **78**, 1275 (2000).
16. Coşkun T, Ö. İ. Protein Enerji Malnütrisyonu ve Hastaların İzlemi. *Katkı Pediatr. Derg.* (1986). **72**
17. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, N. W. Nelson Textbook of Pediatrics. *Am. J. Heal. Pharm.* (2019).
18. Onis, M. De & Blössner, M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition : methodology and applications. *Int J Epidemiol* 518–526 (2003).
19. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. *Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü* (2019).
20. Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J. & Giralt, M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 26–35 (2017).
21. Altaş, B. & Kuloğlu, Z. Malnütrisyonlu çocuğa yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* **5**, 54–64 (2011).
22. Sobotka L, G. H. Klinik Nutrisyonun Temelleri. *Ankara* **21–32**, 540–560 (2013).
23. Kale G, Coşkun T, Y. M. Pediatri tanı ve tedavi Hacettepe Uygulamaları. (2009).
24. Vanbergen, A. &. Crash Course: Metabolism and Nutrition 4th Edition. *Londra* (2013).
25. Bhutta, Z. A., Berkley, J. A., Bandsma, R. H. J. & Kerac, M. Severe childhood malnutrition. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **3**, 1–18 (2017).
26. Ciliberto, H. *et al.* Antioxidant supplementation for the prevention of kwashiorkor in Malawian children: randomised, double blind, placebo controlled trial. *Bmj* **330**, 1109 (2005).
27. Hendrickse, R. G. Of sick turkeys, kwashiorkor, malaria, perinatal mortality, heroin addicts and food poisoning: research on the influence of aflatoxins on child health in the tropics. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **91**, 787–793 (1997).
28. Reid, M. *et al.* The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **76**, 1409–1415 (2002).
29. SMITH, Michelle I., et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science (80-.).* **339**, 548–554 (2013).
30. Prentice, A. M., Nabwera, H., Kwambana, B., Antonio, M. & Moore, S. E. Microbes and the Malnourished Child. *Sci. Transl. Med.* **5**, 180fs11 (2013).

31. Kau, A. L. *et al.* Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Sci. Transl. Med.* **7**, 1–16 (2015).
32. Reyes, A. *et al.* Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **122**, 11941–11946 (2015).
33. Gehrig, J. L. *et al.* Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science* (80-.). **365**, eaau4732 (2019).
34. Blanton, L. V *et al.* Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science* (80-.). **351**, (2016).
35. Raman, A. S. *et al.* A sparse covarying unit that describes healthy and impaired human gut microbiota development. *Science* (80-.). **365**, eaau4735 (2019).
36. Organization, W. H. *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources.* (2005).
37. Silverman, J. A. *et al.* The effects of malnutrition on cardiac function in African children. *Arch. Dis. Child.* **101**, 166–171 (2015).
38. Lelijveld, N. *et al.* Long-term effects of severe acute malnutrition on lung function in Malawian children: A cohort study. *Eur. Respir. J.* **49**, (2017).
39. Doherty, J. F., Adam, E. J., Griffin, G. E. & Golden, M. H. N. Ultrasonographic assessment of the extent of hepatic steatosis in severe malnutrition. *Arch. Dis. Child.* **67**, 1348–1352 (1992).
40. Uwaezuoke, S. N., Ndu, I. K. & Eze, I. C. The prevalence and risk of urinary tract infection in malnourished children: A systematic review and meta-Analysis. *BMC Pediatr.* **19**, 1–20 (2019).
41. Bartels, R. H. *et al.* Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Children with Severe Acute Malnutrition: A Randomized Controlled Trial. *J. Pediatr.* **190**, 85-92.e2 (2017).
42. Tickell, K. D., Atlas, H. E. & Walson, J. L. Environmental enteric dysfunction: A review of potential mechanisms, consequences and management strategies. *BMC Med.* **17**, 1–9 (2019).
43. Chen, R. Y. *et al.* Duodenal Microbiota in Stunted Undernourished Children with Enteropathy. *N. Engl. J. Med.* **383**, 321–333 (2020).
44. Bourke, C. D., Berkley, J. A. & Prendergast, A. J. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol.* **37**, 386–398 (2016).
45. Rytter, M. J. H., Kolte, L., Briend, A., Friis, H. & Christensen, V. B. The immune system in children with malnutrition - A systematic review. *PLoS One* **9**, (2014).

46. Scrimshaw, N. S. Historical concepts of interactions, synergism and antagonism between nutrition and infection. *J. Nutr.* **133**, 316–321 (2003).
47. Sauerwein, R. W. *et al.* Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **65**, 1534–1539 (1997).
48. Livingstone, C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin. Sci.* **125**, 265–280 (2013).
49. Bhargava, H. & Singh, J. Structural changes in the brain on cranial magnetic resonance imaging in severely malnourished children before and after treatment. *Nutrition* **74**, (2020).
50. Collins, S. Treating severe acute malnutrition seriously. *Arch. Dis. Child.* **92**, 453–461 (2007).
51. Collins, S. *et al.* Management of severe acute malnutrition in children. *Lancet* **368**, 1992–2000 (2006).
52. Ashworth, A. Energy balance and growth: Experience in treating children with malnutrition. *Kidney Int.* **14**, 301–305 (1978).
53. Gül, F., Zengin, N. Ş. & Geylani Güleç, S. Evaluation of Nutritional Status in Children Consulted to Polyclinics. *J. Acad. Res. Med.* **10**, 27–31 (2020).
54. Rice, A. L., Sacco, L., Hyder, A. & Black, R. E. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bull. World Health Organ.* **78**, 1207–1221 (2000).
55. Newth, J. Classification of Protein-calorie Malnutrition. *Br. Med. J.* **1**, 742 (1973).
56. Status, W. P. The use and interpretation of anthropometry. *WHO Tech. Rep. Ser.* **854**, (1995).
57. McLaren, D. S. & Read, W. W. C. Weight/Length Classification of Nutritional Status. *Lancet* **306**, 219–221 (1975).
58. Babaoğlu, K. & Hatun, Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *Sürekli Tıp Eğitim Derg.* **11**, 8–10 (2002).
59. Rice, A. L., Sacco, L., Hyder, A. & Black, R. E. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bull. World Health Organ.* **78**, 1207–1221 (2000).
60. McLaren, D. S. & Read, W. W. C. Weight/Length Classification of Nutritional Status. *Lancet* **306**, 219–221 (1975).
61. Becker P, Carney L N, Corkins M R, Monczka J, Smith S E *et al.* Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics / American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pr.* 2015.
62. World Health Organization. (2005). Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. World Health Organization.

63. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. MMWR Recomm Rep 2010; 59:1.
64. Öcal G, Günöz H, Yordam N, Kurtoğlu S(ed). Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, İstanbul, 2003
65. Mc Laren DS, Read WW. Weight/length classification of nutritional status. Lancet 1975; 2: 219-221.
66. Report of WHO Expert Committee. Physical Status: The use and interpretation of Anthropometry. Technical Report Series. Geneva 1995.
67. English, M., Esamai, F., Wasunna, A., Were, F., Ogutu, B., Wamae, A., ... & Peshu, N. (2004). Assessment of inpatient paediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya. The Lancet, 363(9425).
68. Addo, O. Y., Himes, J. H., & Zemel, B. S. (2016). Reference ranges for midupper arm circumference, upper arm muscle area, and upper arm fat area in US children and adolescents aged 1–20 y. The American journal of clinical nutrition, 105(1).
69. Golden NH, Yang W, Jacobson MS, et al. Expected body weight in adolescents: comparison between weight-for-stature and BMI methods. Pediatrics 2012; 130:e1607.
70. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva 1997 [updated cited]. ; :[]. Available from: <http://www.who.int>.
71. . Alikışifoğlu A YN. Obezitenin Tanımı ve Prevelansı. Katkı Pediatr Derg. 2000;21:475–81.
72. Alpcan A, Durmaz ŞA. Çağımızın dev sorunu : çocukluk çağı obezitesi. Turkish J Clin Lab. 2015;6(1):30–8.
73. WHO (2017). World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Date of access 03.06.2021)
74. 1. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezitenin Önemi, Epidemiyolojik Veriler ve Patogenez. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. 2018:11-19.
75. Günöz H. Çocuk ve adölesanlarda obezite. Aktüel Tıp Dergisi. 2001;6: 58-62.
76. Cinaz P, Bideci A, Günöz H, Öcal G ve ark. (Ed.), Pediatrik Endokrinoloji.1. Basım, Pediatrik Endokrinoloji ve Onkoloji Derneği Yayınları 1, Kalkan Matbaacılık, 2003; 487– 505
77. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 2020.
78. J. A. S. William J Klish, “Definition; epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents”, UpToDate. Available at: www.uptodate.com©2007UpToDate.

- 79.Voerman E, Santos S, Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16:e1002744.
- 80.Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, et al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. *Circulation* 2012; 125:902.
- 81.Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010; 376:984.
- 82.Deierlein AL, Siega-Riz AM, Adair LS, Herring AH. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J Pediatr* 2011; 158:221.
- 83.Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr* 2015; 11:606.
- 84.Lau EY, Liu J, Archer E, et al. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *J Obes* 2014; 2014:524939.
- 85.Sridhar SB, Darbinian J, Ehrlich SF, et al. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:259.e1.
86. Gürel FS, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi, Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001; 2(3): 39 - 46.
- 87.Isolauri E, Laitinen K, Salminen S, Collado MC. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective followup study initiated in early pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(5):1023-30
- 88.Health, C. & Board, N. Influence of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health. *Influence of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health* (2007). doi:10.17226/11817.
89. Huxley, R. et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am. J. Clin. Nutr.* 85, 1244–1250 (2007).
90. Li, Y. et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: Prospective cohort study. *BMJ* 351, (2015).
91. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet*. 2002 Jun; 359(9322): 2003–4.
92. Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R, Breese B, et al. Childhood Antecedents of Adult Obesity. *N Engl J Med* . 1976 Jul 16; 295(1):6–9.
93. N. Gupta, K. Goel, P. Shah, ve A. Misra, “Childhood obesity in developing countries: Epidemiology, determinants, and prevention”, *Endocrine Reviews*, c. 33, sayı 1. Oxford Academic, ss. 48–70, Şub. 01, 2012, doi: 10.1210/er.2010-0028

94. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1. Nobel Tıp Kitapevi 4. Baskı. 2010; 251-257.
95. Scaglioni S, Salvioni M, Galimberti C. Influence of parental attitudes in the development of children eating behaviour. *British Journal of Nutrition*. 2008; 99 Suppl 1:S22-5.
96. Meyer JE, Pudel V. Experimental studies on food-intake in obese and normal weight subjects. *J Psychosom Res*. 1972;16(4):305–8.
97. El-Behadli AF, Sharp C, Hughes SO, Obasi EM, Nicklas TA. Maternal depression, stress and feeding styles: towards a framework for theory and research in child obesity. *British Journal of Nutrition*. 2015; 113(S1): S55-S71
98. J. C. K. Wells, P. C. Hallal, F. F. Reichert, A. M. B. Menezes, C. L. P. Araújo, ve C. G. Victora, “Sleep patterns and television viewing in relation to obesity and blood pressure: Evidence from an adolescent Brazilian birth cohort”, *Int. J. Obes.*, c. 32, sayı 7, ss. 1042–1049, Tem. 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.37.
99. I. Braithwaite, A. W. Stewart, R. J. Hancox, R. Beasley, R. Murphy, ve E. A. Mitchell, “The Worldwide Association between Television Viewing and Obesity in Children and Adolescents: Cross Sectional Study”, *PLoS One*, c. 8, sayı 9, Eyl. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0074263
100. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:239.
101. N. Stettler, T. M. Signer, ve P. M. Suter, “Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland”, *Obes. Res.*, c. 12, sayı 6, ss. 896–903, 2004, doi: 10.1038/oby.2004.109.
102. W. Goodman, S. E. Jackson, E. McFerran, R. Purves, I. Redpath, ve R. J. Beeken, “Association of Video Game Use with Body Mass Index and Other Energy-Balance Behaviors in Children”, *JAMA Pediatr.*, c. 174, sayı 6, ss. 563–572, Haz. 2020, doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0202.
103. Valeriani F, Protano C, Marotta D, et al. Exergames in Childhood Obesity Treatment: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18.
104. Lanningham-Foster L, Jensen TB, Foster RC, et al. Energy expenditure of sedentary screen time compared with active screen time for children. *Pediatrics* 2006; 118:e1831.
105. Mellecker RR, McManus AM. Energy expenditure and cardiovascular responses to seated and active gaming in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:886.
106. Graf DL, Pratt LV, Hester CN, Short KR. Playing active video games increases energy expenditure in children. *Pediatrics* 2009; 124:534.
107. Biddiss E, Irwin J. Active video games to promote physical activity in children and youth: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:664.
108. O’Loughlin EK, Dugas EN, Sabiston CM, O’Loughlin JL. Prevalence and correlates of exergaming in youth. *Pediatrics* 2012; 130:806.

109. Graves L, Stratton G, Ridgers ND, Cable NT. Comparison of energy expenditure in adolescents when playing new generation and sedentary computer games: cross sectional study. *BMJ* 2007; 335:1282.
110. Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C. & Hu, F. B. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: A systematic review and metaanalysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 98, 1084–1102 (2013).
111. De Boer, M. D., Scharf, R. J. & Demmer, R. T. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2-to 5-year-old children. *Pediatrics* 132, 413–420 (2013).
112. Wang, Y. C., Bleich, S. N. & Gortmaker, S. L. Increasing caloric contribution from sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices among US children and adolescents, 1988-2004. *Pediatrics* 121, (2008)
113. Ebbeling, C. B. et al. A Randomized Trial of Sugar-Sweetened Beverages and Adolescent Body Weight. *N. Engl. J. Med.* 367, 1407–1416 (2012).
114. Qi, Q. et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 367, 1387–1396 (2012).
115. Jiang F, Zhu S, Yan C, Jin X, Bandla H, Shen X. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr.* 2009;154(6):814-818.
116. Sekine M, Yamagami T, Handa K, et al. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev.* 2002;28(2):163-170.
117. S. L. Simon vd., “Too Late and Not Enough: School Year Sleep Duration, Timing, and Circadian Misalignment Are Associated with Reduced Insulin Sensitivity in Adolescents with Overweight/Obesity”, *J. Pediatr.*, c. 205, ss. 257-264.e1, Şub. 2019, doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.027.
118. L. Klingenberg vd., “Acute sleep restriction reduces insulin sensitivity in adolescent boys”, *Sleep*, c. 36, sayı 7, ss. 1085–1090, Tem. 2013, doi: 10.5665/sleep.2816.
119. D. J. Lesser vd., “Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males”, *Pediatr. Res.*, c. 72, sayı 3, ss. 293–298, Eyl. 2012, doi: 10.1038/pr.2012.73
120. Feliciano, E. M. C. et al. Objective sleep characteristics and cardiometabolic health in young adolescents. *Pediatrics* 142, (2018).
121. Reekie J, Hosking SP, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obes Rev.* 2015;16(7): 566-580.
122. Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses* 2015; 7:3719.
123. Xu MY, Cao B, Wang DF, et al. Human Adenovirus 36 Infection Increased the Risk of Obesity: A Meta-Analysis Update. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2357.

124. Shang Q, Wang H, Song Y, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: a meta-analysis involving 5739 subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:895.
125. Voss JD, Burnett DG, Olsen CH, et al. Adenovirus 36 antibodies associated with clinical diagnosis of overweight/obesity but not BMI gain: a military cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1708.
126. Garn SM, Sullivan T V., Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50(6):1308–13.
127. Stunkard AJ, Sørensen TIA, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An Adoption Study of Human Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Jan 23[cited 2021 Jun 3];314(4):193–8. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM19860123314040>
128. Poskitt EME, Cole TJ, Br Med J. Nature, nurture, and childhood overweight. 1978 Mar 11;1(6113):603-5.
129. Gürel FS, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi, Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2001; 2(3): 39 - 46.
130. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1728.
131. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1871.
132. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, et al. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150:618.
133. Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte J-M, et al. Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *The Journal of pediatrics.* 2007;150(6):613-7. e1.
134. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *The Journal of clinical investigation.* 2000;106(2):253-62.
135. Tayhan Kartal Y, Helvacı G, Yabancı Ayhan N. Maternal beslenme ve ilerleyen yaşamda obezite. *GÜSBD.* 2020;9(1):36-8.
136. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci.* 1998;95(2):115-14.
137. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:764.
138. Ramírez-Alarcón K, Sánchez-Agurto A, Lamperti L, Martorell M. Epigenetics, maternal diet and metabolic programming. *Open Biol J.* 2019;7(1):45-6.
139. Li Y. Epigenetic mechanisms link maternal diets and gut microbiome to obesity in the offspring. *Front Genet.* 2018;9:342.

140. Lee HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients*. 2015;7(11):9492-15.
141. Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(2):91-11.
142. Reinehr, T. et al. Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. *J. Pediatr*. 150, (2007).
143. Mason, K., Page, L. & Balikcioglu, P. G. umu. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr. Ann*. 43, e218–e224 (2014).
144. Scacchi, M., Pincelli, A. I. & Cavagnini, F. Growth hormone in obesity. *Int. J. Obes*. 23, 260–271 (1999).
145. Germain-Lee, E. L. Short stature, obesity, and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Pediatric Endocrinology Reviews* vol. 3 65 318–327 (2006)
146. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-65.
147. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu. 1–121 (2011).
148. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1307-1317
149. Hubert HB, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26-year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: <http://ahajournals.org>
150. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, et al. Sağlıklı çocuklarda kardiyovasküler hastalık riski ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi: sistematik derleme ve meta-analiz. *BMJ* 2012; 345:e4759.
151. Koebrick C, Black MH, Wu J, et al. Aşırı kilolu ve obez gençlerde yüksek tansiyon: tarama için çıkarımlar. *J Clin Hipertens (Greenwich)* 2013; 15:793.
152. Maggio AB, Aggoun Y, Marchand LM, et al. Associations among obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2008; 152:489.
153. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, et al. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr* 2005; 147:651.
154. Aguilar A, Ostrow V, De Luca F, Suarez E. Elevated ambulatory blood pressure in a multi-ethnic population of obese children and adolescents. *J Pediatr* 2010; 156:930.
155. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011; 365:1876.

156. Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, et al. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2018; 39:2263.
157. Hubert HB, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26-year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from: <http://ahajournals.org>
158. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res.* 2007;61(3):345-9.
159. M. J. Buscot vd., “Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk”, *Eur. Heart J.*, c. 39, sayı 24, ss. 2263-2270a, Haz. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy161.
160. M. E. Atabek, O. Pirgon, ve A. S. Kivrak, “Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity”, *Pediatr. Res.*, c. 61, sayı 3, ss. 345–349, Mar. 2007, doi: 10.1203/pdr.0b013e318030d206
161. Vikram, N. K. Cardiovascular and Metabolic Complications – Diagnosis and Management in Obese Children. *Indian J. Pediatr.* 85, 535–545 (2017).
162. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 2):518-25.
163. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Harel D. Isolated low HDL cholesterol emerges as the most common lipid abnormality among obese adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(1):29-34.
164. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(1):12-7.
165. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009;33 Suppl 1:S60-5.
166. Strauss R.S. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics.* 2000; 105: e15
167. Sawyer M.G., Harchak T., Wake M., Lynch J. Four-year prospective study of BMI and mental health problems in young children. *Pediatrics.* 2011; 128: 677-684
168. Schwimmer J.B., Burwinkle T.M., Varni J.W. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA.* 2003; 289: 1813-1819
169. Griffiths L.J., Wolke D., Page A.S., Horwood J.P., ALSPAC Study Team. Obesity and bullying: different effects for boys and girls. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 121-125
170. Gortmaker S.L., Must A., Perrin J.M., Sobol A.M., Dietz W.H. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1008-1012
171. Lee YS. Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore.* 2009; 38(1): 75-7.

172. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. try NM, Barry D, Pietrzak RH, et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psycosom Med* 2008; 70(3):288-297.
173. Brara, S. M., Koebnick, C., Porter, A. H. & Langer-gould, A. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension and Extreme Childhood Obesity. *J. Pediatr.* 161, 602–607 (2012).
174. Marton E, Feletti A, Mazzucco GM, Longatti P. Pseudotumor cerebri in pediatric age: role of obesity in the management of neurological impairments. *Nutritional Neuroscience*. 2008 Feb;11(1):25-31.
175. W. Klish, J. Skelton, ve M. Geffner, “Overview of the health consequences of obesity in children and adolescents”, 2019. Available at: <https://www.uptodate.com>
176. Feldstein A.E., Charatcharoenwithaya P., Treeprasertsuk S., Benson J.T., Enders F.B., Angulo P. **The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years.** *Gut*. 2009; **58**: 1538-1544
177. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. **Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity.** *Gastroenterology*. 1999; **116**: 1413-1419
178. Lavine J.E., Schwimmer J.B. **Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population.** *Clin Liver Dis*. 2004; **8** (viii-ix): 549-558
179. Huang J.S., Barlow S.E., Quiros-Tejeira R.E. et al., NASPGHAN Obesity Task Force **Childhood obesity for pediatric gastroenterologists.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; **56**: 99-109
180. Franzese A., Vajro P., Argenziano A. et al. **Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population.** *Dig Dis Sci*. 1997; **42**: 1428-1432
181. Friesen CA, Roberts CC. Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1989; 28:294.
182. Holcomb GW Jr, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents. *Ann Surg* 1980; 191:626.
183. Goodman DB. Cholelithiasis in persons under 25 years old. Clinicopathologic review of 96 cases. *JAMA* 1976; 236:1731.
184. Koebnick C, Smith N, Black MH, et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:328.
185. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:817.
186. Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* 2007; 26:573.

187. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, et al. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child* 2011; 96:447.
188. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 2013; 131:e152.
189. American Academy of Pediatrics - Section on Endocrinology, Five Things Physicians and Patients Should Question. Available at: <http://www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-pediatrics-section-on-endocrinology/> (Accessed on November 27, 2017).
190. Chan G, Chen CT. Musculoskeletal effects of obesity. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009 ;21(1):65-70.
191. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis .*Current Opinion in Rheumatology*. 2010 Sep;22(5):533-7.
192. D. C. Perry, D. Metcalfe, S. Lane, ve S. Turner, “Childhood obesity and slipped capital femoral epiphysis”, *Pediatrics*, c. 142, sayı 5, Kas. 2018, doi: 10.1542/peds.2018-1067.
193. N. F. Krebs, J. H. Himes, D. Jacobson, T. A. Nicklas, P. Guilday, ve D. Styne, “Assessment of child and adolescent overweight and obesity.”, *Pediatrics*, c. 120 Suppl. *Pediatrics*, 2007, doi: 10.1542/peds.2007-2329D
194. Manoff EM, Banffy MB, Winell JJ. Relationship between Body Mass Index and slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(6):744-6.
195. Nasreddine AY, Heyworth BE, Zurakowski D, Kocher MS. A reduction in body mass index lowers risk for bilateral slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471:2137.
196. Henderson, R. C. Tibia vara : A complication of adolescent obesity. *J. Pediatr*. 121, 482–486 (1992).
197. Strauss, R. S., Barlow, S. E. & Dietz, W. H. of abnormal serum aminotransferase alues in overweight and obese adolescents. *J. Pediatr*. 136, 727–733 (2000).
198. Walker, J. L. et al. Idiopathic Genu Valgum and Its Association With Obesity in Children and Adolescents. *J. Pediatr. Orthop*. 39, 347–352 (2017)
199. Kim SJ, Ahn J, Kim HK, Kim JH. Obese children experience more extremity fractures than nonobese children and are significantly more likely to die from traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2016; 105:1152.
200. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, et al. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001; 139:509.
201. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history. *J Bone Miner Res* 2010; 25:527.
202. Wetzsteon RJ, Petit MA, Macdonald HM, et al. Bone structure and volumetric BMD in overweight children: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1946.

203. Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:459.
204. Dimitri P, Jacques RM, Paggiosi M, et al. Leptin may play a role in bone microstructural alterations in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:594.
205. Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, et al. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatr* 2012; 160:732.
206. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1871.
207. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, et al. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4:S193.
208. S. L. Verhulst vd., “Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: Prevalence, characteristics and the role of fat distribution”, *Arch. Dis. Child.*, c. 92, sayı 3, ss. 205–208, Mar. 2007, doi: 10.1136/adc.2006.101089
209. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1169.
210. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(SUPPL. 1):67–74.
211. Chan CL, McFann K, Newnes L, Nadeau KJ, Zeitler PS, Kelsey M. Hemoglobin A1c assay variations and implications for diabetes screening in obese youth. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(8):557-63.
212. Wu EL, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr*. 2013;167(1):32-9
213. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement 1):S11-S61.
214. Kiess W. Metabolic syndrome and obesity in childhood and adolescence. 2015.
215. Hannon, T. S., Rao, G. & Arslanian, S. A. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116, 473–480 (2005).
216. Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, Sabin MA, Burgner DP, Lehtimäki T, et al. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2263-70.
217. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2016;37(5):193-202.
218. Natali A, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2004;33(2):417-29

219. Zimmet P, Alberti GKMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report., *Pediatric Diabetes*. 2007;8: p. 299–306.
220. S. N. Magge vd., “The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering”, *Pediatrics*, c. 140, sayı 2, Ağu. 2017, doi:10.1542/peds.2017-1603.
221. [118] S. B. Christensen vd., “Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents”, *Fertil. Steril.*, c. 100, sayı 2, ss. 470–477, Ağu. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.001.
222. Lifshitz F. Obesity in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2011 Jan 10 [cited 2021 Jun 6];1(2):53–60. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_6280/JCRPE-1-53.pdf
223. Lee YS. Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009; 38(1): 75-7.
224. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. *Oncologist*.2010;15(6):556-565.
225. Kuczmarski RJ. CDC growth charts; United States. 2000.
226. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
227. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric obesity*. 2012;7(4):284-94
228. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics* 2018; 141.
229. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:13.
230. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352:2100.
231. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. *Int J Mol Sci*. 2014;15:23640–57.
232. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424:786–92.
233. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyteenriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303:E334–51.
234. Wu, S., Gao, H., Ma, Y., Fu, L., Zhang, C., & Luo, X. (2014). Characterisation of betatrophin concentrations in childhood and adolescent obesity and insulin resistance. *Pediatric Diabetes*, 17(1), 53–60. doi:10.1111/pedi.12233
235. Peng Y, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747–758.

236. Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2004–E2009.
237. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. . Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:19751–19756.
238. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, et al. . Mice lacking ANGPTL8 (betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:1
239. Gao T, Jin K, Chen P, Jin H, Yang L, Xie X, et al. Circulating betatrophin correlates with triglycerides and postprandial glucose among different glucose tolerance statuses--a case-control study. *PLoS One*.
240. Chen X, Lu P, He W, Zhang J, Liu L, Yang Y, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E96–100
241. Zou S., Wu F., Guo C., et al. Iodine nutrition and the prevalence of thyroid disease after salt iodization: a cross-sectional survey in shanghai, a coastal area in China. *PLoS ONE*. 2012;7(7) doi: 10.1371/journal.pone.0040718.e40718
242. Cheng Han, Xinghai Xia, Aihua Liu, Xiaowen Zhang, et al. Circulating Betatrophin Is Increased in Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism Published online 2016 Apr 26. doi: 10.1155/2016/5090852
243. Haoxiang Li, Mengjiao Xu, Li Zhao, Hong Xia, et al. Decreased circulating levels of ANGPTL8 in Graves' disease patients *Hormones (Athens)* 2019; 18(2): 189–195. Published online 2019 Mar 21. doi: 10.1007/s42000-019-00095-8
244. Fatih Battal, Hakan Türkön, Nilüfer Aylanç, Hakan Aylanç, Şule Yıldırım, et al. Investigation of Blood Betatrophin Levels in Obese Children with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018 Apr;21(2):111-117. doi: 10.5223/pghn.2018.21.2.111. Epub 2018 Apr 13.
245. Zhiyao Fu, Feven Berhane, Alemu Fite, Berhane Seyoum, Abdul B. Abou-Samra, and Ren Zhanga, Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity ,Published online 2014 May 23. doi: 10.1038/srep05013
246. Hassan AB, Salih SF, Hassan II, Saadi FS, Abdulah DM, Ahmed IH, et al. Circulating betatrophin in relation to metabolic, inflammatory parameters, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019;13(1):458–63.
247. Zhang Y, Zheng L, Huang K. A new way to regulate inflammation: selective autophagic degradation of IKK γ mediated by ANGPTL8. *Cell stress*. 2018;2(3):66–8.
248. Yunyun Yang, Xiaolu Jiao, Linyi Li, Chaowei Hu, Xiaoping Zhang, Lili Pan, Huahui Yu, Juan Li, Dong Chen, Jie Du & Yanwen Qin ,Increased Circulating Angiopoietin-Like Protein 8 Levels Are Associated with Thoracic Aortic Dissection and Higher Inflammatory Conditions, *Cardiovascular Drugs and Therapy* volume 34, pages65–77 (2020).

249. Murawska K, Krintus M, Kuligowska-Prusinska M, Szternel L, Stefanska A, Sypniewska G. Relationship between Serum Angiopoietin-like Proteins 3 and 8 and Atherogenic Lipid Biomarkers in Non-Diabetic Adults Depends on Gender and Obesity. *Nutrients*. 2021 Nov 30;13(12):4339. doi: 10.3390/nu13124339.

