



**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA NEUREGULİN 4
İLE NUTRİSYONEL VE METABOLİK DURUMUN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hazar Doğuş Kuş

Tez Danışmanı: Doc. Dr. Aysel Vehapoğlu Türkmen

Nisan 2021



**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA NEUREGULİN 4
İLE NUTRİSYONEL VE METABOLİK DURUMUN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hazar Doğuş Kuş

Tez Danışmanı: Doc. Dr. Aysel Vehapoğlu Türkmen

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

Nisan 2021

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 Doc. Dr. Aysel Vehapoğlu Türkmen'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

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

Tanışmaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum, benim için bir hocadan da öte olan, gece gündüz demeden danışabildiğim, dertleşebildiğim, kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER'e 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. Ufuk ERENBERK, Doc. Dr. Bilge BAYRAKTAR, Uzm. Dr. Nurver AKINCI, Dr. Öğr. Üyesi Feyza USTABAŞ KAHRAMAN ve Prof. Dr. Yılmaz Yozgat'a çok teşekkür ederim.

Varlıkları ile ihtisas sürecimi çok daha keyifli bir hale getiren, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili eş kıdemlerim Dr. Muhammed Talha KARADOĞAN ve Dr. Faraz TALEBAZADEH'e teşekkür ederim.

Güler yüzü ve bitmeyen hayat enerjisi ile iyi ki tanışmışız dediğim, bir iş arkadaşından da öte bir abla olan Uzm. Dr. Burcu BURSAL DURAMAZ'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.

Tanıştığımız günden bugüne kadar tüm hayatım boyunca beni her alanda destekleyen, hayatın her alanındaki zorluklarla beraber yüzleştiğim sevgili hayat arkadaşım Dr. Ece ATEŞ KUŞ' a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana hep inanan ve beni destekleyen, sürekli arkamda olduklarını hissettiren, sonsuz fedakarlıklar ile beni yetiştiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim, rol modelim olarak gördüğüm, babam Vedat KUŞ ve annem Saadet KUŞ'a, sonsuz teşekkür ederim. Kız kardeşim Tilbe KUŞ'a varlığı ile bana güç verdiği için teşekkür ederim.

Dr. Hazar Doğuş KUŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Obezite ve Tanımı	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etiyoloji	8
2.1.3.1 Çevresel Faktörler.....	8
2.1.3.2 Genetik Faktörler	10
2.1.3.3 Endokrin Bozukluklar	10
2.1.3.4 Metabolik Programlama.....	12
2.1.3.5 Gebelik ve Obezite	12
2.1.3.6 Bebeklik ve Erken Çocuklukta Obezite	12
2.2 Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri	13
2.2.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler.....	13
2.2.1.1 Hipertansiyon	13
2.2.1.2 Dislipdemi	13
2.1.3 Ateroskleroz ile Kardiyovasküler Hastalıklar	14
2.2.2 Gastrointestinal Sistem Problemleri	14
2.2.2.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Hepatosetatoz)	14
2.2.2.2 Kolelitiazis	14
2.2.3 Santral Sinir Sistemi Problemleri.....	15
2.2.3.1 İdiyopatik İntrakranial Basınç Basınç Artışı (Psödötumor Serebri)..	15
2.2.4 Vitamin ve Mineral İlişkisi	15
2.2.5 Obezite ile İlişkili Ortopedik Sorunlar	15
2.2.5.1 Femur Başı Epifiz Kayması	15
2.2.5.2 Genu varus ve Genu Valgus Deformitesi	15
2.2.5.3 Kemik Kırıkları	16
2.2.6 Obezitenin Psikolojik ve Sosyal Hayata Etkileri.....	16
2.2.7 Obezite ile İlişkili Solunum Sistemi Problemleri.....	17
2.2.7.1 Astım ve Obezite İlişkisi	17
2.2.7.2 Obstruktif Uyku Apne Sendromu	17
2.2.7.3 Obezite Hipoventilasyon Sendromu.....	18
2.2.8 Obezite ile İlişkili Endokrin Sistem Bozukluklar	18
2.2.8.1 Prediyabet	18
2.2.8.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus	18

2.2.8.3 Metabolik Sendrom	18
2.2.8.4 Hiperandrojenizm	19
2.2.8.5 Puberte ve Büyüme	19
2.3 Malnutrisyon ve Tanımı	19
2.3.1 Malnutrisyonun Tarihçesi	20
2.3.2 Malnutrisyon Epidemiyolojisi	21
2.3.3 Malnutrisyon Etiyolojisi.....	21
2.3.4 Malnütrisyonun Klinik Sınıflaması.....	22
2.3.4.1 Marasmus	23
2.3.4.2 Kwashiorkor	23
2.3.4.3 Marasmik Kwashiorkor.....	24
2.3.5 Malnütrisyonun Sistemler Üzerindeki Etkileri.....	25
2.3.5.1 Kardiyovasküler Sistem.....	25
2.3.5.2 Solunum Sistemi.....	25
2.3.5.3 Hepatobiliyer Sistem.....	25
2.3.5.4 Genitoüriner Sistem.....	25
2.3.5.5 Gastrointestinal Sistem.....	26
2.3.5.6 İmmun sistem.....	26
2.3.5.7 Endokrin Sistem	26
2.3.5.8 Santral Sinir Sistemi.....	27
2.3.5.9 Metabolizma ve Cilt Üzerine etkiler.....	27
2.3.6 Malnutrisyonun Sınıflaması.....	27
2.3.6.1 Gomez Sınıflaması.....	27
2.3.6.2 Waterlow Sınıflaması.....	28
2.3.6.3 Wellcome Sınıflaması.....	29
2.3.6.4 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	29
2.3.6.5 Mc Laren Sınıflaması	30
2.4 Neuregulin 4 ve Metabolizma Üzerine Etkileri	30
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	33
3.1 Etik Kurul Onayı.....	33
3.2 Laboratuvar Teknikleri	34
3.2.1 Neuregulin-4 Test Protokolü.....	34
3.3 İstatistiksel İncelemeler	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

BGA	: Boya Göre Ağırlık
CDS	: Centers for Disease Control and Prevention
CRP	: C Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
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
NCHS	: National Center for Health Statistics
Nrg4	: Neuregulin 4
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OUAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PEM	: Protein ve Enerji Malnutrisyonu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SGA	: Doğum Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
sT4	: Serbest tiroksin
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YGB	: Yaşa Göre Boy

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1 : Obeziteye Sebep Olan Endokrin Hastalıklar.....	11
Tablo 2 : Gomez Sınıflaması.....	28
Tablo 3 : Waterlow Sınıflaması.....	28
Tablo 4 : Wellcome Sınıflaması	29
Tablo 5 : Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	29
Tablo 6 : McLaren Sınıflaması.....	30
Tablo 7 : Gruplar arasında demografik özelliklerin kıyaslanması.....	37
Tablo 8 : Gruplara göre kilo, boy ve BMI ölçümleri ve Z skorlarının dağılımı.....	37
Tablo 9 : Grupların hemogram değerlerine göre değerlendirmeleri.....	39
Tablo 10 : Grupların biyokimya parametrelerine göre değerlendirmeleri.....	40
Tablo 11 : Grupların Neuroglin-4 değerlerine göre değerlendirmeleri.....	43
Tablo 12 : Gruplara göre Neuregulin-4 ile diğer parametrelerin korelasyonu.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Vücut kitle indeksi-yaş persentilleri, erkekler, 2 ila 20 yaş, (CDC).....	6
Şekil 1.2 : Vücut kitle indeksi-yaş persentilleri, kızlar, 2 ila 20 yaş, (CDC).....	7
Şekil 2 : Rölatif tartı dağılımı.....	36
Şekil 3 : Grupların hematokrit düzeyleri dağılımı.....	39
Şekil 4 : Grupların trigliserit düzeylerinin dağılımı.....	41
Şekil 5 : Grupların İnsülin düzeylerinin dağılımı.....	42
Şekil 6 : Grupların HOMA-IR düzeylerinin dağılımı.....	43
Şekil 7 : Neuregulin- 4 değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	44
Şekil 8 : Malnütre grupta; Neuregulin-4 ölçümleri ile MCV ilişki grafiği.....	46
Şekil 9 : Malnütre grubun; Neuregulin-4 ölçümleri ile MCHC ilişkisi grafiği.....	46
Şekil 10 : Malnütre grubun; Neuregulin-4 ölçümleri ile Trigliserit ve Glukoz..... ilişkisi	47
Şekil 11 : Normal grubun Neuregulin-4 ölçümleri ile total kolesterol ilişki grafiği.....	48
Şekil 12 : Obez grupta; Neuregulin-4 ölçümleri ile hemoglobin ilişki grafiği.....	49

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 malnütrisyonu ve obezitesi olan çocuklarda, yağ dokusunda enerjinin harcanması ve depolanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülen yeni adipokinlerden biri olan Neuregulin 4 (Nrg-4) düzeyini, normal çocuklardaki Nrg-4 düzeyi ile kıyaslamak ve hastaların beslenme ve biyokimyasal parametreleri ile arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızdaki spesifik tanılı bir hastalığı olmayan çocukların obez, malnutre ve normal grupta olmalarında rol oynadığını düşündüğümüz Nrg-4 hakkında bilgi edinerek ileride bu peptidin malnütrisyon 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 Nrg-4 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) malnutre, %33,1'i (n=47) normal ve % 35,2'si (n=50) obez şeklinde incelendi. Malnutre, obez ve normal grupların yaş dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Neuregulin-4 değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Normal grubun Neuregulin-4 değeri malnutre ve obez olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,004$; $p = 0,019$). Malnutre ile obez olguların Neuregulin-4 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 1,000$). Malnutre çocukların Neuregulin-4 değerleri ile total kolesterol ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Malnutre çocukların trigliserit ile Neuregulin-4 değerleri arasında negatif yönde (*Neuregulin-4 düzeyi arttıkça, Trigliserit düzeyi azalmaktadır*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r = -0,316$).

Malnutre çocukların kan glukozu ile Neuregulin-4 değerleri arasında da negatif yönde (*Glukoz arttıkça Neuregulin-4 düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,330$). Normal rölatif tartı değerine sahip çocukların Neuregulin-4 değerleri ile total kolesterol ölçümleri arasında negatif yönde (*total kolesterol arttıkça Neuregulin-4 düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,462$). Diğer biyokimyasal değişkenlerin hiçbiri ile normal çocukların Nrg-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Obez gruptaki çocukların Neuregulin-4 değeri ile biyokimyasal değişkenler 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, malnutre 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: Grupların Nrg-4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Obez çocuklarda normal çocuklara kıyasla Nrg-4 seviyesi düşük olarak bulunmuştur. Aynı zamanda malnutre çocuklarda Nrg-4 düzeyleri ile ilgili bilgiler sınırlı olup çalışmamızda normal kilolu çocuklar ile kıyaslandığında Nrg-4 seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda Nrg-4 ile enerji homeostazı ve enerjinin harcanması arasındaki ilişki konusunda bilgiler sınırlı olmakla birlikte, bu veriler obezite ve komplikasyonları ile mücadelede Nrg-4'ü iyi bir hedef molekül olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte

toplum sağlığı için 6nemli bir tehdit olan obezite tedavisinde kullanılabilir bir tedavi y6ntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, malnutrisyon, Neuregulin 4, ocukluk 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; to find the level of Nrg-4, 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 Nrg-4 level in normal children and to examine the relationship between the patients' clinical status. By obtaining information about Nrg-4, 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 Nrg-4 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.

Neuregulin-4 values showed a significant difference according to the groups ($p < 0.05$). Neuregulin-4 value of the normal group was found to be statistically significantly higher than malnutrition and obese cases ($p = 0.004$; $p = 0.019$). There was no significant difference between the Neuregulin-4 values of malnourished and obese

patients ($p = 1,000$). There was no statistically significant correlation between Neuregulin-4 values of malnourished children and total cholesterol and HDL levels ($p > 0.05$). A statistically significant negative correlation (as Neuregulin-4 level increases, Triglyceride level decreases) was found between the triglyceride and Neuregulin-4 levels of malnourished children ($r = -0.316$). A statistically significant negative correlation was found between the blood glucose levels of malnourished children and Neuregulin-4 values (Neuregulin-4 decreases as glucose increases) ($r = -0,330$). There was a statistically significant negative correlation (Neuregulin-4 decreases as total cholesterol increases) between Neuregulin-4 values and total cholesterol measurements of children with normal relative weight ($r = -0,462$). There was no statistically significant relationship between any of the other biochemical variables and Nrg-4 values of normal children ($p > 0.05$). There was no statistically significant relationship between the Neuregulin-4 value of children in the obese group and biochemical variables ($p > 0.05$).

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 ($p = 1,000$).

Results: There was a significant difference between the Nrg-4 levels of the groups. Nrg-4 levels were found to be lower in obese children compared to normal children. At the same time, information on Nrg-4 levels in malnourished children is limited, and in our study, Nrg-4 levels were found to be lower compared to normal weight children. Although information on the relationship between Nrg-4 and energy homeostasis and energy expenditure in humans is limited, these data suggest that Nrg-4 may be a good target molecule in combating obesity and its complications. It may be a treatment method that can be used in the treatment of obesity, which is an important threat to public health in the future.

Keywords: Obesity, malnutrition, Neuregulin 4, Nutritional disorders in childhood, adipokines.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite sosyal, psikolojik ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen; alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması durumunda vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu gelişen bir sağlık problemidir (1). Toplumda obezite sıklığı arttıkça obeziteye bağlı komorbid hastalıkların görülme sıklığında artmakta ve bu durum önemli bir toplum sağlığı problemi haline gelmektedir (2). Çocuklarda obezite etyolojisinde şekerli içecekler, televizyon, bilgisayar oyunları, hareketsiz yaşam biçimi gibi çevresel etkenlerle birlikte, epigenetik ve genetik faktörler suçlanmaktadır (3-5).

Yeterli beslenme; hayatın idame ettirilebilmesi ve optimal gelişimin sağlayabilmesi için gerekli olan protein, kalori, mineral ve eser elementlerin beslenme ile almasına 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 (6,7). Çocuklarda malnütrisyonun etyolojisinde düşük doğum ağırlığı, anne sütünün erken kesilmesi, kötü sağlık koşulları, dini alışkanlıklar, iklim koşulları, elverişsiz 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 (8).

Yağ dokusu, metabolik homeostazının modülasyonunda yer alan adipositokinler veya adipokin olarak bilinen bir dizi biyolojik aktif bileşiği salgılayan endokrin bir organ olarak da hizmet eder. Yeni keşfedilen adipokinlerden biriside Neuregulin 4 (Nrg4)'dür. Nrg4'ün fare ve insan çalışmalarında obezite, dislipidemi, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9-11). Nrg4 düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi oranı, bel çevresi ve boy oranı, glikoz ve lipid metabolizması gibi antropometrik ölçümler ile metabolik ölçümler arasında negatif korelasyonun mevcut olduğunu saptanmıştır. Nrg4 ekspresyonunun obez insan ve farelerde azaldığı saptanmıştır (12,13). Malnutre hastalar ile Nrg-4 arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için yaptığımız literatür taramasında daha önce yapılmış bir çalışma olmadığını saptadık. 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 malnütrisyonu ve obezitesi olan çocuklarda, yağ dokusunda enerjinin harcanması ve depolanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülen adipokinlerden biri olan Nrg-4 düzeyini bulmak, normal çocuklardaki Nrg-4 düzeyi ile kıyaslamak ve hastaların klinik durumu ile arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızdaki spesifik tanımlı bir hastalığı olmayan çocukların obez, malnutre ve normal grupta olmalarında rol oynadığını düşündüğümüz Nrg-4 hakkında bilgi edinerek ileride bu peptidin malnütrisyon ve obezite tedavisinde kullanılabilmesine yardımcı olmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite tanımı ve sınıflandırması

Obezite sosyal, psikolojik ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen; alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması durumunda vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu gelişen bir sağlık problemidir (1).

Toplumda obezite sıklığı arttıkça obeziteye bağlı komorbid hastalıkların görülme sıklığıda artmaktadır. Sağlık çalışanlarının aşırı kilolu ve obez çocukları tanınması, obezite kaynaklı komorbiditeleri azaltma konusunda etkili olacaktır (2).

Vücut kitlesini oluşturan yağ miktarını kesin doğrulukta saptamak günümüz şartlarında mümkün olmamaktadır. Fazla kilo ve obezite tanımını yaparken bireylerin boylarının tartıları ile olan ilişkisi yani antropometrik yöntemler kullanılmaktadır.

İki yaş ve üzerindeki çocukları normal kilolu, fazla kilolu veya obez olarak gruplandırmak için antropometrik ölçeklerden biri olan vücut kitle indeksini (VKİ) kullanmaktayız (14). VKİ vücut kitlesinin yağ oranı hakkında bilgi verir. Fakat, bu yöntem kısa boylu çocuklarda ve yetersiz fiziksel aktiviteye bağlı kas kitlesi az olan çocuklarda vücut yağ oranının belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır (15). Çocuk hastalarda yaş, cinsiyet ve etnik köken farklılıkları olması nedeniyle VKİ aralıklarının bu değişkenler hesaba katılarak düzenlenmesi gerekmektedir. Bu yüzden VKİ'nin her farklı toplum için oluşturulmuş referans değerleri vardır.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve National Center for Health Statistics (NCHS) 2-20 yaş arası çocuklar için VKİ referans değerlerini oluşturmuştur (16) (şekil 1-2). Ülkemiz çocukları için ise 2015 yılında O. Neyzi ve ark. tarafından VKİ referans değerleri oluşturulmuştur (17).

Yaşa ve cinsiyete göre bakılan VKİ 5. persantil altında olanlar zayıf, VKİ 5. ve 85. persantil arasında olanlar normal kilolu, VKİ 85. ve 95. persantil arasında olanlar fazla kilolu, VKİ 95. persantilin üzerinde olanlar obez, VKİ 99. persantil üzeri veya VKİ değeri VKİ 35 kg / m² üzerinde olanlar ise morbid obez olarak kabul edilir (18,19).

2.1.2 Epidemiyoloji

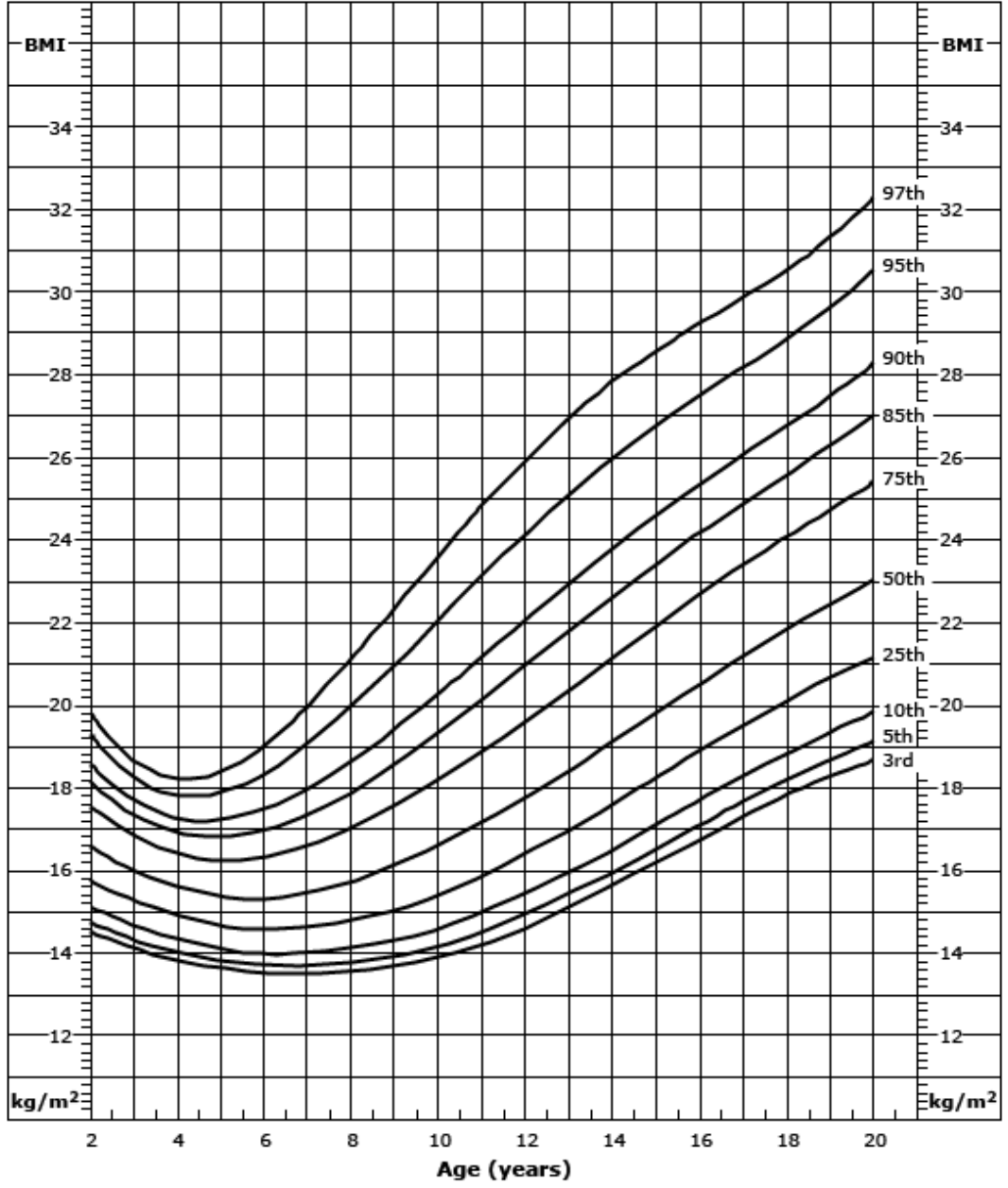
Dünyada insan nüfusunun % 7'sinin obez (yaklaşık 300 milyon kişi) ve bu obez bireylerin 2-3 katı sayıda insanın ise fazla kilolu olduğu düşünülmektedir. İngiltere'de 2011 yılında 2-15 yaş arası 10 çocuktan üçünün aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada kız çocuklarının ortalama VKİ değerinin erkek çocuklardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. İngilterede 1995-2004 yılları arasında obezite sıklığının cinsiyetten bağımsız olarak 2.5 kat arttığı saptanmıştır. Bu artış hızının obeziteye karşı toplum farkındalığının artması ile 2004-2011 yılları arasında her iki cinsiyet grubunda da eski yıllara göre %16 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (20). Amerikalı çocuklar için yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ile karşılaşılmıştır. Çocukluk çağında obezite görülme sıklığının yıllar içerisindeki artışının saptanması, bu artışın neden olduğu obezite ile Tip 2 diyabet ve benzeri metabolik komplikasyonların artışı arasındaki ilişkiye açıklık kazandırmıştır (21,22). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre gelişmiş ülkelerde obez ve fazla kilolu insanların sayılarındaki artış hızının plato çizmekte olduğu, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde ise bu artış hızında devamlı bir artışın görüldüğü ifade edilmektedir (23).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri, 1975 yılında 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerin %1'inden azının obez olduğunu göstermektedir. Fakat 2016 yılı DSÖ verilerine göre ise kızların %6'sının, erkeklerin %8'inin obez olduğu bildirilmektedir. DSÖ yine 2016 yılında, ülkemizde 16 milyon obez insan olduğunu ifade etmektedir. Bu veriler ışığında Avrupa'da obezite sıklığının en fazla olduğu ülkenin Türkiye olduğu ifade edilmektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalara göre ise, çocuk ve adolesanlarda obez bireylerin sıklığının %10'un üzerine olduğu gösterilmiştir. (14).

Chilhood Obesity Surveillance Initiative Türkiye (COSI- TUR) 2013 verileri; ilkokul 2. sınıf öğrencileri dahil edilerek yapılmıştır ve dahil edilen okulların 163'ü

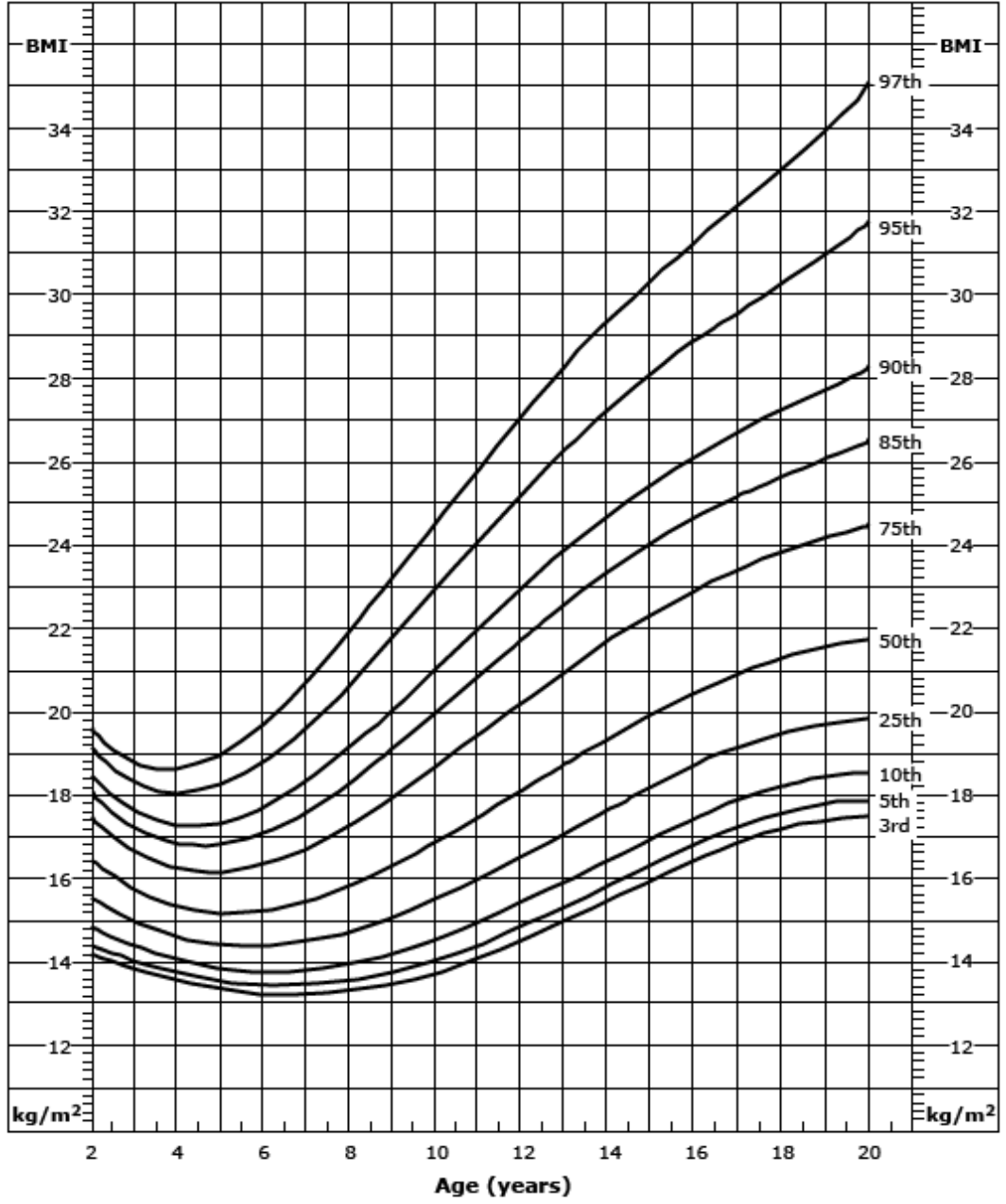
şehirlerde (%75,5), 53 tanesi ise kırsal (%24,5) bölgede yer almaktadır. 7 ve 9 yaş aralığındaki çocuklar değerlendirildiğinde; 4952 çocuktan 410'unun obez olduğu saptanmıştır. Buradan elde edilen veriler ülkemizde obezite sıklığının %8,3, fazla kilolu sıklığının %14,2 olduğunu gösterilmektedir. Bu oranlar ise ciddi bir sağlık sorunu ile karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir (25). COSI-TUR 2016 verilerine göre ise ilkokul 2. sınıftaki çocukların %9,9'unun obez, %14,6'sının fazla kilolu, %74'ünün normal kilolu ve %1,5'inin ise zayıf olduğu tespit edilmiştir (26). Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de obezite sıklığının hızlı şekilde arttığını 3 yıl içerisindeki %1,6'lık artış oranına bakarak görebiliriz.

6 ila 10 yaşları arasında beslenme ile fiziksel aktivite davranışları ve obezite ile malnütrisyon durumlarının saptanması için Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan "Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ)" izlem programındaki çocukların %6,5'inin obez, %14,3'ünün fazla kilolu, %7,9'unun zayıf, %1,3'ünün ise çok zayıf çocuklar olduğu saptanmıştır (27).



Şekil 1.1: Vücut kitle indeksi-yaş persantilleri, erkekler, 2 ila 20 yaş, CDC (27).

BMI: body mass index; CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).



Şekil 1.2: Vücut kitle indeksi-yaş persantilleri, kızlar, 2 ila 20 yaş, CDC (27).

BMI: body mass index; CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).

2.1.3 Etiyoloji

Çocukluklarda obezite çok değişkenin etki ettiği bir sağlık problemidir. Vücudun yağ miktarı; kalıtsal faktörler, yeme isteği, beslenme alışkanlıkları, fizik aktivite ve harcanan enerji miktarından etkilenen karmaşık bir metabolik değişikliklerin sonucudur (28).

2.1.3.1 Çevresel Faktörler

Çocukluk obezitesi, düşük aktivite veya gerekenden fazla kalori alımının neden olduğu çevresel faktörlerin etkisi altında olan bir durumdur. Bazı çevresel faktörlerin etkileri, önemli bir araştırma ve tartışma konusudur. Çevresel etkenler obezite riskinin yalnızca belli bir kısmını ifade eder fakat değiştirilebilir ve düzenlenebilir oldukları için tedavide önemli yerleri vardır (29,30).

Glisemik endeksi yüksek gıdalar, şekerli ve gazlı içecekler, paketli hazır gıdalar için porsiyon boyutlarının artması aynı zamanda son zamanlarda artan fast food yiyeceklere olan talep obezitenin artmasında etkilidir. Ailelerin çocuk beslenmesine olan etkisinin azalması, düşük fizik aktivite, bilgisayar oyunlarının çocukların günlük hayatına daha fazla girmesi, çevre unsurlarının değişmesi sonucu çocukların sokakta olan yaşlıları ile yaptıkları sosyal aktivitelerinin azalması gibi durumların tümü obezitenin artmasında sebep olarak görülmektedir (30,31). Çalışmalar, şekerli içecek tüketimi ve sedanter yaşamın, obezite ve aynı zamanda metabolik dengesizlikler ile ilişkisini ortaya koymaktadır (32-39).

Günümüzdeki veriler, şeker eklenerek tatlandırılmış içeceklerin beslenmede yerinin artması ile çocuklar ve erişkinlerde obezite görülme sıklığında artış olduğunu göstermektedir (40,41). Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklar üzerinde yapılan anket çalışmalarına göre, şeker ilave edilmiş içeceklerin günlük kalori ihtiyacının %10 ila %15'ini oluşturduğu gösterilmiştir (42). Yapılan başka bir çalışma, fazla kilolu ve obezitesi olan ergenlerin beslenmesinden şeker eklenerek tatlandırılmış içeceklerin çıkarılması durumunda, VKİ'lerde bir miktar düşüş olduğunu göstermiştir (3). Obezite ile şeker ilave edilmiş içecekler arasındaki ilişki üzerinde genetik faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir (4).

TV izleyerek geçirilen zaman ile çocuklarda ve ergenlerde obezite prevalansı arasında doğrudan ilişki gösterilmiştir (5,43-47). TV izlemek çocukluk çağı obezitesine neden olan çevresel etkenlerin en önemlilerinden biridir. Türkiye kaynaklı bir

çalışmada, 4 saatten fazla TV karşısında kalanlar ile 1 veya 1 saatten az TV karşısında kalan çocuklar arasında obezite görülme sıklığının arttığı ifade edilmiştir (48). Bu konuda etkili faktörler olarak; fiziksel aktivite için ayrılacak sürenin TV izlenerek azalması, fizik aktivitenin azalmasına bağlı olarak metabolizma hızının düşmesi, TV izleyen çocukların uyku düzenlerinin bozulması, tüketilen gıdaların seçilmesindeki özenin kaybolması ve sağlıklı glisemik endeksi yüksek gıdaların tercih edilmesi gösterilmektedir. Bu konuda gıda reklamlarının da iştahı arttırıcı yönde etkili olduğu ifade edilmektedir (49-52). Bilgisayar ve oyun konsolu oyunlarının oynanması da çocukluklarda obeziteye sebep olduğu fakat etkisinin TV seyretmekten daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun nedeninin gıda içerikli reklam içermemeleri olduğu düşünülmektedir (45,53,54).

Kanıtlar, uyku düzensizliği ve kısalmış uyku süreleri ile obezite arasında güçlü bir ilişki mevcudiyetini ifade ediyor (31,55-57). Uyku süresi kısalması ve uyku sürelerinin dengesizliğinin etkileri tartıları üst sınırdaki olan çocuklarda daha fazla görülmektedir (58). Okul öncesi çağındaki çocuklar arasında yapılan çalışma, uyku zamanı olarak 1 saat erken uyuyan yani 1 saat fazla uyuyan çocuklarda geç yatma zamanı olanların ergenlik döneminde %10 obezite geliştiği gösterilmiştir (59). Çocuklarda bir haftalık uyku yoksunluğunun artan gıda alımı, kilo alımı ve daha yüksek leptin seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). Uyku süresinin kısalığı; abdominal obezite, artmış kan basıncı ve anormal lipid profiline neden olarak kardiyak vasküler riski artırmaktadır (61).

Klinik pratikte kullanılan ilaçların yan etkisi olarak 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 (28);

- Glukokortikoidler
- Trisiklik antidepresanlar
- Siproheptadin
- Antitiroid ilaçlar
- Fenotiazin, sodyum valproat
- Östrojen, progesteron
- Lityum
- Propranolol ve diğer beta blokerler

Bağırsak mikrobiyatasının obezite üzerinde etkili olduğunu savunan bir grup hayvan çalışması, gözlemsel çalışma ve bazı meta analizler mevcuttur (62-67).

Obeziteye pestisit olan diklorodifeniltrikloroetan veya bisfenol A gibi endokrin bozucu kimyasallarla maruziyetin de sebep olabileceği ifade edilmektedir (68,69). Adenovirus serotip 36 enfeksiyonlarının obeziteye neden olabileceği ifade edilmektedir (70,71).

2.1.3.2 Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin obezite gelişmesinde etkili olduğu güçlü kanıtlarla gösterilmektedir (72). Ailede obez bireylerin olması çocuklarda obezite görülme sıklığını arttırmaktadır. Bu durum sadece genetik geçiş ile ilişkilendirilemez, ailenin beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel etkenlerinde benzer olması etkili olmaktadır (73). Ebeveynlerden birinde obezite varlığı çocukta obezite görülme ihtimalini 2-3 kat arttırmaktadır (74).

Erken yaşta görülen obezitede genetik geçiş düşünülmelidir. Çoklu gen defektleri daha sık görülür. Tek gen defektleri ve sendromlarda genetik geçiş göstermektedir. Genetik faktörlerin neden olduğu çocukluk çağı obezitesinde eşlik eden klinik bulgular aranmalıdır; boy kısalığı, dismorfik bulgular, gelişim geriliği, zeka geriliği, retinal anomaliler ve sağırılık gibi (28). Prader-Willi Sendromu obezitenin eşlik ettiği en sık görülen sendromdur. Hipotonisite ve bebeklik dönemini beslenme güçlükleri, hiperfaji ve erken çocukluk döneminde gelişen obezite ve gelişim geriliği ile karakterizedir.

En sık görülen tek gen defekti ise melanokortin 4 reseptör gen mutasyonudur (75,76). Leptin veya leptin reseptör eksikliğine neden olan mutasyonlar nadirdir ve çoğunlukla anne ve babanın akraba olması ile ilişkilidir (77,78).

2.1.3.3 Endokrin Bozukluklar

Endokrin bozuklukların neden olduğu çocukluk çağı obezitesinde genellikle morbid obeziteden daha hafif klinik obezite tipleri ile karşılaşılmaktadır (79). Çocukluk ve ergenlik dönemi obezitesinin nedenleri arasında endokrin bozukluklar

sıklık olarak %1’lik kısmını oluşturur (80). 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 (28,81,82) . Obezite ile giden endokrin hastalıklar Tablo 1’de gösterilmiştir.

<u>Endokrin Hastalıklar</u>	<u>Bulgular</u>
Hipotiroidizm	Büyümede azalma, çoğunlukla sıvı tutulmasına bağlı olarak hafif hızlanan kilo alımı. Değişen okul performansı, halsizlik, kabızlık, pubertal gecikme.
Büyüme Hormonu Eksikliği	Boy kısalığı, hafif artmış kilo alımı, gecikmiş kemik yaşı.
Psödohipoparatiroidizm tip 1a	Obezite, kısa boy, metakarpal kemiklerde kısalık, gelişim geriliği, hipokalsemi, subkutan kalsifikasyonlar ve hiperparatiroidik kemik hastalığı.
Kortizol Fazlalığı (Kortikosteroid ilaçlar, Cushing sendromu)	Santral obezite, hirsutizm, ay dede yüzü, hipertansiyon
Hiperinsulinizm	Yenidoğan hiperinsülinizmi, pankreas adenomu, kan şekeri düşüklüğü, Mauriac sendromu
Edinilmiş hipotalamik lezyonlar;	
<i>Beyin Cerrahisi Sonrası</i>	Sıklıkla panhipopituitarizmin eşlik ettiği, çok hızlı kilo alma, iştah artışı ve sonucunda hiperfaji
<i>Diensefalik Yerleşimli Tümörler</i>	Baş ağrısı, kusma, görme bozuklukları ve kafa içi basıncının artmasının diğer semptomlarını içerebilir.
<i>ROHHAD / ROHHADNET Sendromu*</i>	Nöral krest tümörünün eşlik ettiği veya tümör olmaksızın hızlı başlangıçlı obezite, santral hipoventilasyon ve otonomik düzensizliklerin olduğu tablodur (hipertermi veya hipotermiyi içerebilir). Tipik olarak erken çocukluk döneminde başlar.
<i>Konjenital santral hipoventilasyon sendromu</i>	Belirgin santral hipoventilasyon ve otonomik disfonksiyon; PHOX2B mutasyonu ile ilişkilidir. Obezite, belirgin bir semptom değildir.

Tablo 1: Obeziteye Sebep Olan Endokrin Hastalıklar

*ROHHAD / ROHHADNET: hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon, otonomik düzensizlik, nöral krest tümürlü veya tümörsüz.

2.1.3.4 Metabolik Programlama

Metabolik programla, kesinleşmiş olmamakla beraber gelişimin önemli evrelerinde çevre faktörü ve beslenme alışkanlıklarının, çocuklarda obezite ve metabolik hastalıklara yatkınlık açısından kalıcı etkilere sahip olabileceğine dair artan kanıtların olduğu duruma verilen isimdir (83,84).

2.1.3.5 Gebelik ve Obezite

Çocuklarda obezite konusundan suçlanan prenatal önemli nedenlerden birisi annenin gebelik öncesi ve sonrasındaki kilosudur. Çocuk sağlığını ilerleyen dönemde etkileyen faktörler; anne ve baba VKİ'si, gebelikte sigara maruziyeti, fetal büyüklük, doğum ağırlığı, gebelik sırasında annenin kan glukoz düzeyi olarak sıralanabilir (85-89).

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 (85,90,91).

Gebelikte annede diabetes mellitus olması, erken gebelikte annenin VKİ'nden bağımsız olarak, yetişkin erkek çocuklarda artmış VKİ ile ilişkilidir (92).

2.1.3.6 Bebeklik ve Erken Çocuklukta Obezite

Yapılan çalışmalar bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde kilolu veya obez çocukların görülme sıklığı ile ergen ve yetişkin yaş gruplarında obezite ve metabolik sendrom görülme sıklığı arasında doğru orantı olduğunu göstermektedir. (93-96). Başka bir çalışmaya göre ise standart protein içerikli formula ile beslenen çocukların, düşük protein içerikli formula ile beslenen çocuklara göre okul çağında

VKİ'lerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (97). Düşük protein içeriği ile beslenen 2 yaş altı çocukların düşük vücut ağırlığına sahip olduğu gösterilmiştir (98). Bu çalışmalar, vücut ağırlıktaki farkın yağsız kütle veya yağlı kütle ayrımını yapmadığına dikkat edilmelisi gerekmektedir.

2.2. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri

Dünya üzerindeki 195 ülkeyi içeren bir çalışma gösteriyor ki obezite halk sağlığı açısından çok önemli bir sorun teşkil etmektedir (99). Obezite sıklığı arttıkça, ilişkili komorbiditelerin sıklığı da artmaktadır. Bu durum dünya çapında obezite ile ilişkili hastalıkların birey sağlığı açısından çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (100).

2.2.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler

2.2.1.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon görülme sıklığı fazla kilolu ve obezitesi olanlarda artmaktadır. Bu durum obezitenin şiddeti ile doğru orantılıdır (101). Hipertansiyon gelişme riski, normal kilolu çocuklara kıyasla hafif obezitesi olan çocuklarda yaklaşık iki kat, şiddetli obezitesi olanlarda dört kat daha yüksektir (102). Klinik olarak önemli sonuçlara sahip olan maskeli hipertansiyon obez çocuklarda daha sıktır. Bu yüzden obezitesi olan çocuklarda kan basıncı ölçümü gün içini kayıt altına alabilen ambulatuvar sistemler ile yapılmalıdır (103,104). Çocuğun obez olması, yetişkinlik döneminde de hipertansiyon riskini artırır, ancak bu risk, yetişkinlik dönemine kadar birey kilo verirse ortadan kalkar (105,106).

2.2.1.2. Dislipidemi

Yağ dağılımının özellikle göbek çevresinde arttığı obez ve fazla kilolu çocuk ve adolesanlarda görülen bir tablodur. Karakteristik olarak düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) ve trigliserid miktarı kanda artarken, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (HDL)'in kanda düzeyi azalır (107-109). Kanda trigliserid artışı ve HDL'in azalması durumu obezite ile daha yakından ilişkilidir (110).

2.2.1.3. Ateroskleroz ile Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezitesi olan çocuklarda hipertansiyon eşlik etsin veya etmesin epikardiyal yağ dokusunda artmaya bağlı sol ventrikül ve sol atriyum çaplarında genişlemelerin olduğu ve bu durumun sistolik ve diyastolik disfonksiyona sebep olabildiği çalışmalar ile gösterilmiştir (111-113).

Hipertansiyon, kalpte gelişen hipertrofi, endotelial fonksiyon kaybı, karotisin intima media tabakasında kalınlık artışı, aort ve koronerler başta olmak üzere arterlerde oluşan lipid birikimleri ve fibröz plaklar ateroskleroz riskini obezite varlığında arttırır. İnsulin direnci ise karotiste erken başlayan ateroskleroz oluşumu için bağımsız bir risk faktörüdür (114). 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 (115). Erişkin döneme kadar çocukta VKİ normal düzeye dönse dahi kardiyovasküler riskler devam etmektedir (116).

2.2.2. Gastrointestinal Sistem Problemleri

2.2.2.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Hepatosetatoz)

Obezite ile yakın ilişkili çocukluk döneminin en yaygın karaciğer problemidir. Histolojik olarak nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL), steatohepatit, siroz olmak üzere 3 kategoriye ayrılır (117). NAFL hastalığının toplumdaki çocuklar ve ergenlerdeki sıklığı %7 iken obezitesi olan çocuklarda sıklığı %34'e kadar çıkmaktadır (118).

2.2.2.2 Kolelitiazis

Yatkınlığı olmayan çocuklarda safra kesesi taşlarının en yaygın sebebi obezitedir (diğer nedenler; hemolitik anemi, parenteral beslenme öyküsü) (119). Kolelitiazis riski VKİ artıkça artar ve kızlarda erkeklerden daha fazladır. Obez kızlarda, normal kilolu kızlara göre 7 kat daha sık kolelitiazis ile karşılaşmaktadır(120).

2.2.3. Santral Sinir Sistemi Problemleri

2.2.3.1. İdiyopatik İntrakranial Basınç 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 (121).

İdiyopatik intrakraniyal basınç artışı, ciddi görme bozukluğuna veya körlüğe neden olabilir. VKİ'nin normale getirilmesi, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalar için tedavinin bir parçasıdır.

2.2.4. Vitamin ve Mineral İlişkisi

D vitamini ve demir eksikliği obezitesi olan çocuklarda normal kilolu çocuklara göre daha sık saptanmaktadır. D vitamini eksikliği populasyonlar ve farklı bölgelerde farklılıklar göstermektedir (122-124).

2.2.5. Obezite ile İlişkili Ortopedik Sorunlar

2.2.5.1. Femur Başı Epifiz Kayması

Obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu, erken ergenlik döneminde ortaya çıkan bir durumdur (125). Klasik vaka tipi; kalçada, kasıkta, uylukta veya dizde donukluk, ağrı ile gelen ve daha öncesinde travma öyküsü olmayan obez bir ergen vakadır. Radyografiler ile tanı doğrulanır. Karşı eklemde de femur başı epifiz kayması oluşumunu önlemek amacıyla hastalara uygun bir kilo verme programı vermek ve yönetim için bir ortopedi cerrahına ve birlikte obezite uzmanına yönlendirilmek gerekmektedir (126,127).

2.2.5.2. 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 (128). Genu varus'un klinik

özellikleri, diz ağrısı, instabilite şikayetleri ve şiddeti giderek artan çarpık bacaklıktır. Tanı amaçlı radyograflardan faydalanılır (129).

Genu valgus, tibiofemoral açının orta hatta doğru kayarak çarpık dizlere neden olduğu bir deformitedir. Fizyolojik genu valgus obezitesi olan çocuklarda daha yaygındır. Tanı amaçlı radyograflardan faydalanılır (130).

2.2.5.3. Kemik Kırıkları

Obez çocuklarda normal vücut ağırlığına sahip çocuklara göre daha sık kemik kırıkları görülür. Obez çocuklarda, yetişkin bireylerde olduğu gibi kemik büyümesi evreleri tamamlanmadığı için kemik kütlesi geridir. Fakat vücut kütleleri fazla olduğu için kemik kırıklarına yatkınlıkları artar (131-133).

2.2.6. Obezitenin Psikolojik ve Sosyal Hayata Etkileri

Obez çocuklar, ergenler ve ebeveynlerinin, sağlıklı ve normal kilolu çocuklar ve ergenlere göre fiziksel, sosyal, duygusal yönden okul hayatları ve normal yaşantıları incelendiğinde yaşam kalitelerinin azaldığı bildirilmektedir (134,135). Şiddetli obezitesi olan çocuklar ve ergenler arasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, kanserli çocuklar ve ergenler tarafından bildirilene benzer olarak saptanmıştır (134).

6-10 yaş arası fazla kilolu ve obez çocuklar akranları tarafından dışanarak ayrımcılığın hedefi haline gelebilmektedir (136,137). Obez ergenler, akranlarının da önyargı ve zorbalığı ile karşılaşır; özellikle obez kızlar, bu sebepten yetişkinliğe kadar devam eden olumsuz bir öz imaja sahip olurlar (136).

Bir grup çalışma obezite ve yeme bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir (138,139). Obezite yönetimi sırasında kilo verdirmek için kullanılan kısıtlayıcı yöntemler (porsiyon kontrolü, kalori kontrolü) obez çocukların fiziksel görünümüne odaklanmasına sebep olmakta ve ters neden sonuç ilişkisi doğmaktadır. Kilo kaybını teşvik etme çabaları bu yüzden ki bir yeme bozukluğunu tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Riskleri en aza getirmek için olumlu bir beden algısı ve sağlıklı besleniyi destekleyen danışmanlık ve düzensiz yeme kalıplarının belirtilerine karşı dikkatli davranılmalıdır (138).

2.2.7. Obezite ile İlişkili Solunum Sistemi Problemleri

Çocuklarda obezite hipoventilasyon sendromu, obstruktif uyku apnesi, astım ve astım kliniğinin şiddeti ile adipoz dokunun artması arasında ilişkiler mevcuttur.

2.2.7.1 Astım ve Obezite İlişkisi

Çocuklarda yağ dokusunun ve VKİ'nin artması ile astım görülme sıklığı ve astım şiddetinin arttığına dair deliller mevcuttur. Fakat astım şiddeti ve obezite arasındaki ilişkide çelişkili durumlar mevcuttur. Bu durum astımın fiziksel aktiviteyi azaltarak obeziteye sebep olduğu gibi bir ters nedenselliği içermektedir. Astım ve obezite tam aydınlatılmamış olmakla beraber benzer biyolojik ve fizyolojik yolları paylaşıyorlar. Ortak yönlerini açıklamak için karşımıza başarılı kilo yönetimi sonrası astım kliniğinin gerilemesi gösterilebilir (140).

2.2.7.2 Obstruktif Uyku Apne Sendromu

Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda üst hava yolunun tamamen tıkanmasını ve solunum çabasına rağmen hava hareketinin durması ile tanımlar; kısmi hava yolu tıkanması obstruktif hipoventilasyon olarak farklı bir başlık olarak ifade edilir. Klinikte uyku sırasında horlama görülmesi tipiktir, fakat her zaman mevcut olmayabilir. Obezite, bu duruma sebep olan önemli bir faktördür; OUAS görülme sıklığı, normal tartılı çocuk ve ergenlere kıyasla obezlerde belirgin şekilde artmıştır. Orta ve şiddetli obeziteye sahip adolönlarda yapılan bir çalışmada bireylerin %45 inde OUAS uyku çalışma testlerinde gösterilmiştir (141).

Kilo kaybı hipoventilasyonu ve genel durumu düzeltereği için hızlı bir kilo verme programı uygulamak gerekmektedir. Kilo kaybı yeterli ventilasyonu sağlamak için yeterli olana kadar sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanabilir. OUAS olan çocukların ve adolönlarda konu hakkında deneyimli merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir (142,143).

2.2.7.3 Obezite Hipoventilasyon Sendromu

Nadir bir bozukluk olmakla beraber hayatı tehdit eden bir tablodur. Aşırı obeziteye bağlı kişi uyanıkken dahi devam eden alveolar hipoventilasyonu ifade eder. Bu tabloda bireylerin hava yolunda tıkanıklık olmasa dahi obezitenin neden olduğu bir hipoventilasyon durumu mevcuttur. 64 obez çocukğun dahil edildiği bir çalışmada, çocukların %17'sinde , abdominal yağ dağılımına bağlı olarak, şiddetli oksijen desatürasyon atakları ile buna eşlik eden hipoventilasyon atakları saptanmıştır (144).

2.2.8. Obezite ile İlişkili Endokrin Sistem Bozukluklar

2.2.8.1. Prediyabet

Prediyabet obez ergenler arasında yaygın görülen yetişkin dönemde tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişime ihtimalini arttıran bir tablodur. Kan açlık glukozunun 100-125 mg/dl arasında veya HbA1c'nin 5.7-6.4 arasında olan obez çocuk ve ergenlere yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2 saat sonra bakılan kan şekerinin 140-199 mg/dl arasında olduğu tabloya verilen isimdir. Bu grupta yer alan çocuk veya ergenler erişkin dönemde T2DM gelişimi açısından ayrıntılı değerlendirilmeli ve yakın izlenmelidirler (145,146).

2.2.8.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

T2DM, ergenlerde nadiren tanınır, fakat yetişkin başlangıçlı T2DM'ye kıyasla diyabetle ilişkili komplikasyonlar daha hızlı ilerler. Obezite ile beraber sıklığı artan önemli bir sağlık problemidir (147,148). T2DM'nin erken tanınması çok önemlidir, çünkü agresif tedavi progresif nöropati, retinopati, nefropati ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonların gelişmesini geciktirebilir (149). T2DM tanısı açlık ka şekeri, OGTT ve HbA1c kullanılarak koyulur (146).

2.2.8.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonun eşlik ettiği yetişkin dönemde T2DM ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için metabolik risk faktörlerinin bir araya gelmesini tanımlamak için

kullanılan terimdir. Erken çocukluk dönemi obezitesi, ergenlik döneminde metabolik sendrom ve diğer kardiyometabolik riskleri artırır (150-152).

Metabolik sendromun çocuk ve ergenlerde uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak tarama ve tedavide bireysel risk faktörlerine odaklanılmalı ve obezite, disglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonun genellikle beraber bulunduğu unutulmamalıdır. Birden fazla metabolik sendrom risk faktörünü bir arada bulunduran çocuklar daha yakın izlenerek, risk faktörlerine uygun önerilerle izlenmelidir (151).

2.2.8.4. Hiperandrojenizm

Ergenlik dönemindeki obez kızlarda, hiperandrojenizm ve erken başlangıçlı polikistik over sendromu (PKOS) görülme sıklığı artmaktadır. Üreme çağındaki kadınların % 7'sinden fazlası PKOS'tan etkilenmektedir ve obezitenin artması ile sıklığı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, orta derecede obezitesi olan kızların yaklaşık %1-2,5'i, aşırı obezitesi olanların %3-5,7'si PKOS tanısı almıştır. PKOS, adet düzensizlikleri, akne, hirsutizm, akantozis nigrikans ve sebore dahil olmak üzere çeşitli klinik bulguları içerir (153).

2.2.8.5. Puberte ve Büyüme

Obez çocuk ve ergenlerde, doğrusal büyümede hızlanma ve kemik yaşının ileri olduğu görülmektedir. Obez kız çocuklarında erken puberte, obez erkek çocuklarda ise gecikmiş puberte görülme sıklığı artmaktadır (154-156).

2.3 Malnutrisyon ve Tanımı

Çocuk ve adölesanlarda sağlık durumunu gösteren en önemli parametre büyümedir. Büyüme, genetik faktörler, çevre ve beslenme değişkenlerinden de etkilenir. Yeterli beslenme; bir çocuğun hayatını idame ettirilebilmesi ve optimal gelişimini sağlayabilmesi için gerekli olan protein, kalori, mineral ve eser elementleri beslenme ile almasına denir (6).

Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve özgün işlevler için vücudun gereksinmesi olan enerji ve besin öğeleri arasında bir dengesizlik durumu olarak tanımlamaktadır (6,7).

2.3.1 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' terimlerini gündeme getirmiştir (157).

Dr. Cecily Williams 1933 yılında, Ga kabilesi çocuklarını gözlemlemiş ve süttten 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 bozukluklukları ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 1956 yılında Gomez ve ark. hafif, orta ve ağır malnütrisyon olarak sınıflandırmışlardır (158).

Jelliffe ise 1959 yılında protein ve enerji malnütrisyonu terimini kullanmıştır (159). 1972 yılında Waterlow ve ark. kronik malnütrisyonu (bodur), akut malnütrisyondan (zayıf) ayırmışlardır (28). 1999'da DSÖ tarafından malnütrisyon için z skorlaması önerilmiş ve buna göre -2 standart sapma limit kabul edilerek; buna göre -3 ile -2 standart sapma arasındakiler orta derece malnütrisyon, -3 ve altı standart sapmada 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 (28,160).

2.3.2 Malnutrisyon Epidemiyolojisi

2018 yılında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Türkiye’de 5 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 çocuklarda %12 ve annesi eğitimsiz çocuklar arasında %9 daha yaygın olarak saptanmıştır. Ayrıca, bu çocukların %8’inin obez olduğu tespit edilmiştir (161).

2.3.3 Malnütrisyon Etiyolojisi

Malnütrisyonun gelişmesinde düşük doğum ağırlığı, anne sütünün erken kesmesi, kötü sağlık koşulları, dini alışkanlıklar, iklim koşulları, elverişsiz sosyoekonomik düzey gibi bir çok faktör etkilidir. Çocukluk çağına malnütrisyon açısından riskli gruplar ise; büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu yenidoğan, süt çocukluğu dönemi, adölesanlar, vejeteryan beslenen çocuklar, kronik hastalığı bulunan çocuklardır (8).Malnütrisyonun sebeplerini birincil, ikincil ve hazırlayıcı etmenler olarak gruplayabiliriz.

Birincil etmenler gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen besine ulaşamamaktan kaynaklı etmenlerdir (162-164);

- Açlık, kıtlık ve doğal afetler gibi hazırlayıcı etmenler
- Annenin yaşının ve eğitim seviyesinin düşük olması
- Ailede çocuk sayısının fazla olması (aile planlamasının yetersizliği)
- Annenin çocuğun bakımında yer almaması veya çalışıyor olması
- Annede aile malnütrisyon olması
- Çocuk beslenmesinde yapılan yanlış uygulamalar ve batıl inaçlar
- Aile içinde hastalık bulunması (bağırsak parazitleri, 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 lenfanjektazi)
- 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)
- Psikosomatik hastalıklar ve yeme bozuklukları
- İlaçlar

Hazırlayıcı etmenler ise 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 etmenler arasındadır (162-164).

2.3.4 Malnütrisyonun Klinik Sınıflaması

Pediyatrik yaş grubunda protein ve 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. PEM ciddi düzeyde olan çocuklar ise klinik açıdan 3 farklı başlık altında incelenmektedir (28).

2.3.4.1 Marasmus

Marasmusta (kalori malnütrisyonu) genelde küçülmüş, boşa giden bir görünüm, kas kütlesi ve cilt altı yağ kütlesi kaybı görülür. Vücut ağırlığı, yaşa göre normal vücut ağırlığının % 60'ının altına düşmüştür (28,165).

Kalça ve üst ekstremiteler kas grupları genellikle diğerlerinden daha fazla etkilenir. Ödem, marasmusta beklenen bir fizik muayene bulgusu değildir; kwashiorkor ve marasmik 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 kırılabilir saçlar da marasmus belirtilerindedir(166). Marasmus; annede yetersiz beslenme, maternal anemi, ebeveyn cehaleti, yoksulluk gibi faktörlerden kaynaklanır.

2.3.4.2 Kwashiorkor

Kwashiorkorun, temelinde yatan patoloji; yeterli kalori alımına rağmen yetersiz protein alımıdır. Ödem, cilt ve saç renginde 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 (167-169).

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 çalışmada başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Bu çalışma antioksidan tükenmesinin kwashiorkorun bir nedeni değil sonucu olabileceği düşüncesine yönelinmesine sebep olmuştur. Kwashiorkorun, belirli bir diyetle birlikte bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerden kaynaklandığını göstermektedir. Bir çalışmada farelerde malnütrisyon, yetersiz beslenen çocukların dışkı mikrobiyotasının farelere transferi ile ve çocukların beslendiği yetersiz diyetle beslenmeleriyle, indüklenmiştir. Fekal mikrobiyota transferi veya lokal diyet tek başına malnütrisyonun sebepleri için yeterli değildir (170). Bu ve diğer çalışmalar, malnütrisyonun etkilerinden ziyade malnütrisyonun sebeplerinden olduğu ve disbiyozisin 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 (170-175). Yakın tarihte yapılan çalışmalar, spesifik mikrobiyotanın "ailelerinin" bebek mikrobiyomunun normal olgunlaşması ile ilişkili olduğunu ve normal mikrobiyomun geri kalanının üzerinde geliştiği "iskele" olarak hizmet edebildiğini göstermiştir (176). Bu mikrobiyotalar yetersiz beslenme nedeniyle bozulur, ancak bu bakterilerin geri dönüşü gelecekte sağlanacak sağlıklı beslenmenin geri dönüşüne işaret edebilir (174).

2.3.4.3 Marasmik Kwashiorkor

Marasmusu olan çocukta araya giren enfeksiyonlara bağlı katabolik kayıpların artması ve diyetle protein alımının bozulması ile ortaya çıkan durumdur. Marasmus ve kwashiorkora ait klinik bulgular birlikte görülür. Vücut ağırlığı

standart değerin %60 altında iken ödem de mevcuttur. Cilt bulgularına ödem eşlik ettiği hastalarda, kaslar ve cilt altı yağ dokusu atrofiktir. Sıklıkla üst ekstremiteler atrofik ve güçsüz iken alt ekstremitelerde ödem mevcuttur (177).

2.3.5 Malnütrisyunun Sistemler Üzerindeki Etkileri

2.3.5.1 Kardiyovasküler Sistem

Marasmus veya kwashiorkor'u olan çocukların kardiyak debilerinde olan azalma doku perfüzyonunu olumsuz etkiler. Ayrıca malnütre çocuklarda hipotansiyona eğilim ve kardiyomyopati görülme sıklığı artmıştır. Marasmuslu çocuklarda, kardiyak debi ve strok volüm, vücut kütlesi kaybıyla orantılı olarak azalır; bu nedenle, kardiyak indeks eşik bir değere kadar normal kalabilir (178).

2.3.5.2 Solunum Sistemi

Ağır akut malnütrisyon nedeniyle tedavi edilen çocukların sonraki akciğer fonksiyonları ile ilgili olumsuz etkiler yaşanmamaktadır (179).

2.3.5.3 Hepatobiliyer Sistem

Karaciğer büyümesi ve yağlı karaciğer özellikle kwashiorkor tablosunda görülür (180). Hipoalbuminemi 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.

2.3.5.4 Genitoüriner Sistem

Malnütrisyon tablosunda 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 (181).

2.3.5.4 Gastrointestinal Sistem

Çocukların mide asidi üretimi azalır. Pankreasta atrofi mevcuttur ve kwashiorkorda daha belirgin olmak üzere ekzokrin pankreas yetmezliği görülür. Fakat, bu durumda pankreas enzim replasman tedavisi kilo alımını sağlamaz (182). Bağırsak motilitesi azalır ve bu tablo, potansiyel olarak ileusa yol açan potasyum ve magnezyum eksiklikleri ile beraber kötüleşebilir. Malnütrisyon enteropatisi olarak da bilinen çevresel enterik disfonksiyon, villöz atrofi, mukozal incelme, artmış bağırsak geçirgenliği, sıkı bağlantı proteinlerinin kaybı (bağırsak bariyer fonksiyonunun kaybına yol açar), lenfositik infiltrasyon ve bağırsak disbiyozu ile ilişkilidir (183,184). Luminal bakteriyel aşırı çoğalma yaygındır ve normalde bakterilerin ve toksinlerinin translokasyonunu sınırlayan bağırsak bariyeri işlevinde azalma olması bakteremi ve sepsise yol açar.

2.3.5.5 İmmun Sistem

Bağıışıklık sisteminin disfonksiyonu ve enfeksiyonlar yetersiz beslenme ile yakından ilişkilidir ve yetersiz beslenmenin hem nedeni hem de sonucu kabul edilirler (185,186). Ciddi derecede yetersiz beslenen çocuklar, üst üste binen enfeksiyonlar açısından son derece yüksek risk altındadır (187). T hücre aracılı bağıışıklık, sekresyonlardaki immünoglobulin A seviyeleri, kompleman sistemde fonksiyon bozukluğu nedeniyle de fagositoz azalmıştır. Akut faz immün yanıtı sağlam olsa da, lökositöz ve ateş gibi tipik enfeksiyon belirtileri genellikle yoktur (188). Septik şok genellikle hipoglisemi ve hipotermi ile ilişkilidir.

2.3.5.6 Endokrin Sistem

Kan insülin düzeyinin düşüklüğü nedeniyle glukoz intoleransı saptanır. Büyüme hormonu seviyeleri artarken insülin benzeri büyüme faktörü 1 seviyeleri azalır. Kortizol seviyeleri ise genellikle artar (28,189).

2.3.5.6 Santral Sinir Sistemi

Malnutre çocukların yaklaşık yüzde 20'sinde beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRI), serebral atrofi, dilate ventriküller ve periventriküler beyaz cevher değişiklikleri gibi anormal bulgular saptanır (190). Hastaların çoğunda santral sinir sistemi değişiklikleri malnutrisyon tablosunun tedavisi ile düzelir.

2.3.5.6 Metabolizma ve Cilt üzerine Etkileri

Malnutrisyon bazal metabolizma hızını azaltır. Malnutrisyonun tedavisi ve iyileşme sürecinde bazal metabolizma hızı belirgin bir şekilde artar ve normale gelir. Malnutre çocuklarda ısı üretimi ve vücut ısısının korunma dengesi bozulur. Bu sebepten dolayı malnutre çocuklarda hipotermi ve hipertermiye sık rastlanır. Cilt altı adipoz dokuda, salgı bezlerinde atrofi gözlenir. Sodyum-potasyum pompa fonksiyonunda azalma saptanmıştır (191-193).

2.3.6 Malnutrisyonun Sınıflandırılması

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 işaret eder. 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 (194).

2.3.6.1 Gomez Sınıflaması

Gomez tarafından 1956 yılında tanımlanan malnutrisyon şiddetini gösteren bir sınıflandırmadır. Çocuğun ağırlığı aynı yaşa denk gelen gelişimi ve beslenmesi iyi olan 50. persentildeki bir çocuğun ağırlığı ile kıyaslanır (180).

Tablo 2: Gomez Sınıflaması

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

2.3.6.2 Waterlow Sınıflaması

Yaşa göre boy (YGB) ve boya göre ağırlık (BGA) 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 yaşındaki sağlıklı olan çocuğun boy uzunluğu ile kıyaslanmasına denir. Boyu da içerdiği için kronik malnütrisyonu ortaya koymada Waterlow sınıflaması daha değerlidir (195,196). 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 nütrisyonel bozukluğu gösterir. Kavrukluk ise boya göre ağırlığın azalmış, %90'nın altı olduğunu ifade eder ve akut nütrisyonel eksikliği gösterir (197).

Tablo 3: 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

2.3.6.3 Wellcome Sınıflaması

Çocuğunun yaşına göre beklenen ağırlığı ve klinik olarak da birlikte ödemin var olup olmasına göre malnütrisyon tipini belirleyen sınıflamadır (198).

Tablo 4: Wellcome Sınıflaması

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

2.3.6.4 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

1999 yılında ilk defa yapılan sınıflandırma 2006 yılında revize edilmiştir (48). Standart sapma skoruna (Z skoru) dayalı bir sınıflamadır. Çocukların boya göre ağırlık ve yaşa 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 (195).

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

Tablo 5: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

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

2.3.6.5 Mc Laren Sınıflaması

Klinik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak yapılan bir sınıflamadır(198).

Skorlama:

0-3 Arası : Marasmus

4-8 Arası : Marasmik Kwashiorkor

9 ve Üzeri : Kwashiorkor olarak sınıflandırılır.

Tablo 6: McLaren 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

2.4 Neuregulin 4 ve Metabolizma Üzerine Etkileri

Yağ dokusu, vücuttaki aşırı enerjinin birincil depolama yeri olarak oldukça aktif bir organ olarak kabul edilir. Aynı zamanda metabolik homeostazın modülasyonunda yer alan adipositokinler veya adipokin olarak bilinen bir dizi biyolojik aktif bileşiği salgılayan bir endokrin organ olarak da hizmet eder (199,200). Yeni keşfedilen adipokinlerden biriside Neuregulin 4 (Nrg4)'dür. Nrg4'ün fare ve insan çalışmalarında obezite, dislipidemi, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9-11).

Neuregulinler, çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan ErbB / HER ailesine mensup olan reseptör tirozin kinazlar için ligand görevi görürler (201,203). Nrg4 tirozin kinaz reseptörlerinden ErbB4'e bağlanır (201,204). ErbB4, ErbB ailesi üyelerinden daha fazla işlev ve özelliğe sahiptir, bu sebepten dolayı insanlarda görülen bir grup hastalıkta sinyal verici molekül olarak potansiyel bir hedef haline gelmektedir (205-207). Nrg4 bir çok farklı organ ve dokudan sentezlenir. Fakat ilk başlarda pankreastan zenginleştirilmiş neuregulin ailesi proteini olarak tanımlanmıştır. Daha sonrasında yapılan çalışmalarda en yüksek miktarda Nrg4 sentezleyen ve salgılayan dokunun kahverengi yağ dokusu olduğu saptanmıştır (208,209). Nrg4, epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bir alanın proteolitik olarak serbest bırakılması yoluyla otokrin / parakrin veya endokrin şekilde işlev gören EGF ailesinin bir üyesidir (12,210,211). Glikoz ve lipid metabolizmasının modülasyonunda ve enerji homeostazında rol alan bir endokrin faktördür (13). Son dönemde elde edilen veriler, Nrg4 ekspresyonunun obez insan ve farelerde azaldığını göstermektedir.

İnsanlarda Nrg4 ile enerji homeostazı ve enerjinin harcanması arasındaki ilişki konusundaki bilgiler sınırlıdır. Obez olan yetişkin bireylerin katıldığı kesitsel bir çalışmada, yüksek Nrg4 seviyelerine sahip bireylerin vücut yağ oranlarının ve vücut kitle indekslerinin diğerlerine göre düşük olduğu saptanmıştır (212). Obez çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, Nrg4 düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi oranı, bel çevresi ve boy oranı, glikoz ve lipid metabolizması gibi antropometrik ölçümler ile metabolik ölçümler arasında negatif korelasyonun mevcut olduğunu tespit edilmiştir (12).

Yapılan başka bir çalışmada NAFL hastalığı olan obez kişilerin serum Nrg4 seviyeleri, NAFL hastalığı olmayan obezlere göre önemli ölçüde daha düşük olarak saptanmıştır. Bu duruma ek olarak, azalmış serum Nrg4 seviyelerinde NAFL hastalığı görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Fakat, NAFL hastalığı şiddeti ile kan Nrg4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (213).

Nrg4 yetersizliğinin diyet kaynaklı obeziteye, bunu takiben glikoz intoleransına ve insülin direncine neden olduğu fareler üzerinde gösterilmiştir. Bu

durum Nrg4'ün diyete bağılı gelişen insülin direncine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir (214). Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma; yeni tanıli tip 2 diyabet hastalarının kan Nrg4 düzeylerinin, normal glukoz toleransı olan bireylerden düşük olduğunu göstermiştir (215). Obez hastalarda yapılan başka bir çalışma da kan Nrg4 düzeyi ile yüksek açlık kan glukozu arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (212). Nrg4 kan düzeyi yüksek olan Tip 2 diyabet hastalarında periferik nöropatinin görülme sıklığının azaldığına dair kanıtlar da mevcuttur. Bu ilişki Nrg4'ün kanda miktarının artmasının C reaktif proteinin (CRP) kan seviyesini azaltarak, enflamatuar süreci baskılaması ile oluştuğu ifade edilmiştir (216). Bu çalışmaların tam tersi yönde fikir bildiren çalışmalar da literatürde mevcut (217,218).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, Nrg4'ün aterosklerozdaki rolüne dikkat çekmektedir. Kahverengi yağ dokusunun koroner vasküler hastalık risk faktörlerini ve ateroskleroz gelişimini riskini düzenleme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (219). Serum Nrg4 düzeyi subklinik ateroskleroz hastalarında belirgin olarak düşük saptanmıştır (220). Tian ve arkadaşları tarafında yapılan bir çalışma dolaşımdaki Nrg4' ün şiddetli koroner vasküler hastalığı olan hastaları ayırt etmek için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu bildirmektedir (221). Genel olarak kanıtlar, Nrg4 / ErbB sinyalinin damar sağlığının sürdürülmesi için önemli olduğunu göstermektedir (222,223).

Nrg4'ün çalışma mekanizmasının, hedef doku ve organlarının, obezitede oynadığı metabolik rolün tam olarak anlaşılabilmesi için henüz elimizdeki veriler yetersizdir (224).

Obez erişkin ve çocuklarda Nrg 4 ile ilgili yeni çalışmalar olmakla birlikte malnutrisyonlu çocuklarda Nrg 4 peptid düzeyi ile ilişkili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma puberte etkisini ortadan kaldırmak için prepubertal çocuklarda yapılmıştır. Bu çalışmada obez hastalar yanında malnutrisyonu olan çocuklarda yapılmıştır. Bu çalışmada obez hastalar yanında malnutrisyonu olan çocuklarda çalışmaya dahil edilmiş ve Nrg 4 ile malnutrisyon arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bezmiâlem 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 ergenliği başlamamış (prepubertal) rölatif tartılarına göre obez, malnutre ve normal olan çocuklar çalışmamıza dahil edildi.

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 (16).

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 edilecektir.

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 edilecektir.

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 alınacaktır.

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 neuregulin 4 değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldı. Malnutre ve obez çocukların Nrg 4 düzeyleri ve biyokimyasal değerleri normal kilolu çocuklar ile kıyaslandı.

3.1. Etik kurul onayı

Çalışmamız için Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.09.2019 tarih ve 18/22 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 Neuregulin-4 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 Neuregulin-4 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, Neuregulin 4 parametresi değerleri ELISA yöntemi ile plak okuyucusunda ölçüldü.

3.2.1 Neuregulin-4 test protokolü

Çalışmada Human Neuregulin-4 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 µl 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 µl’de 3 kez yıkandı. Bütün kuyucuklara 100 µl “Biotin-antibody working solution” koyuldu. Mikro plağın üstü kapatılarak 37 C° de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi ELISA plak yıkayıcıda 350 µl’de 5 defa tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 µl “HRP-avidin working solution” eklendi. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama işlemi ELISA plak yıkayıcıda 350 µl’de 4 kez yapıldı. Tüm kuyucuklara 90 µl “Substrate Reagent” pipet aracılığıyla alınarak koyuldu,

mikroplak üstü örtülerek 10-20 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl “Stop Solution” ilave edildi. Mikroplak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbansda okundu.

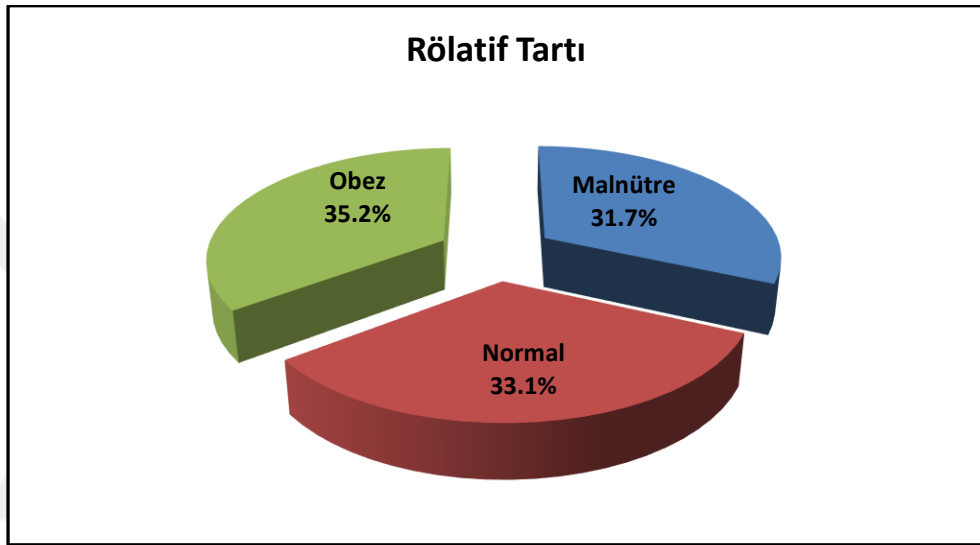
3.3 İstatistiksel İncelemeler

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 Neuroglin-4 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 ile Aralık 2020 tarihleri arasında 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 rölatif tartıya göre çocuklar 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 (Şekil 2).



Şekil 2 : Rölatif Tartı Dağılımı

Malnütre, obez ve normal grupların yaş dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,407$; $p>0,05$) (Tablo 7).

Olguların boy ölçümleri dağılımları da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; obez grubun boy ortalaması malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,006$; $p:0,001$). Malnütre ve normal grubun boyları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,592$) (Tablo 7).

Gruplara göre cinsiyet dağılımlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,592$) (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplar arasında demografik özelliklerin kıyaslanması

	Malnütre	Normal	Obez	Test değeri	P
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
Yaş (yıl)	7.33±3.13	6.54±2.87	7.16±2.49	11.620	0.607
Boy (cm)	123.39±23.23	117.89±20.02	140.70±17.67	16.683	*0.001**
	n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet				0.043	*0.978
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*

Grupların kilo ölçümleri ve kilo Z skorları, boy ölçümleri ve boy Z skorları, BMI ölçümleri ve BMI Z skorları dağılımı Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8: Gruplara göre kilo, boy ve BMI ölçümleri ve Z skorlarının dağılımı

		Ortalama± SD	Median	Minimum	Maximum
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

Malnutre, obez, normal çocukların hemogloblin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$); ancak obez çocuklarda bir miktar yükseklik dikkat çekicidir (Tablo 9).

Olguların hematokrit ölçümleri ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,014$); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Bonferroni test ile incelendiğinde; obez grubun hematokrit ortalaması malnütre olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,042$). Diğer grupların hematokrit ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9). Şekil 3 üzerinde çocukların gruplarına göre Hct değerlerinin dağılımı gösterilmiştir.

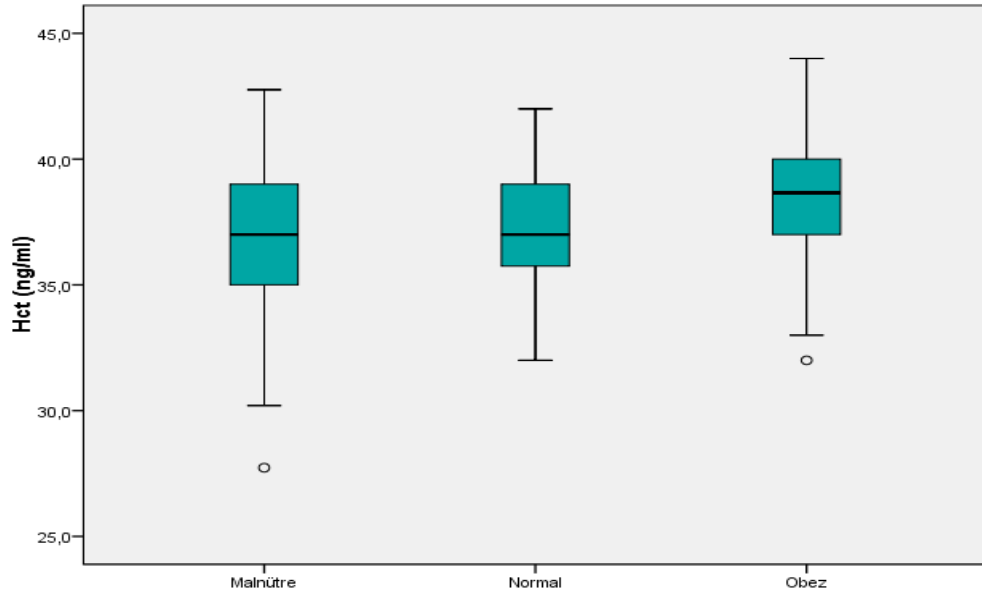
Obez, malnutre, normal gruplardaki çocukların MCV ve MCHC düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların hemogram değerlerine 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 Bonferroni test



Şekil 3: Grupların hematokrit düzeyleri dağılımı

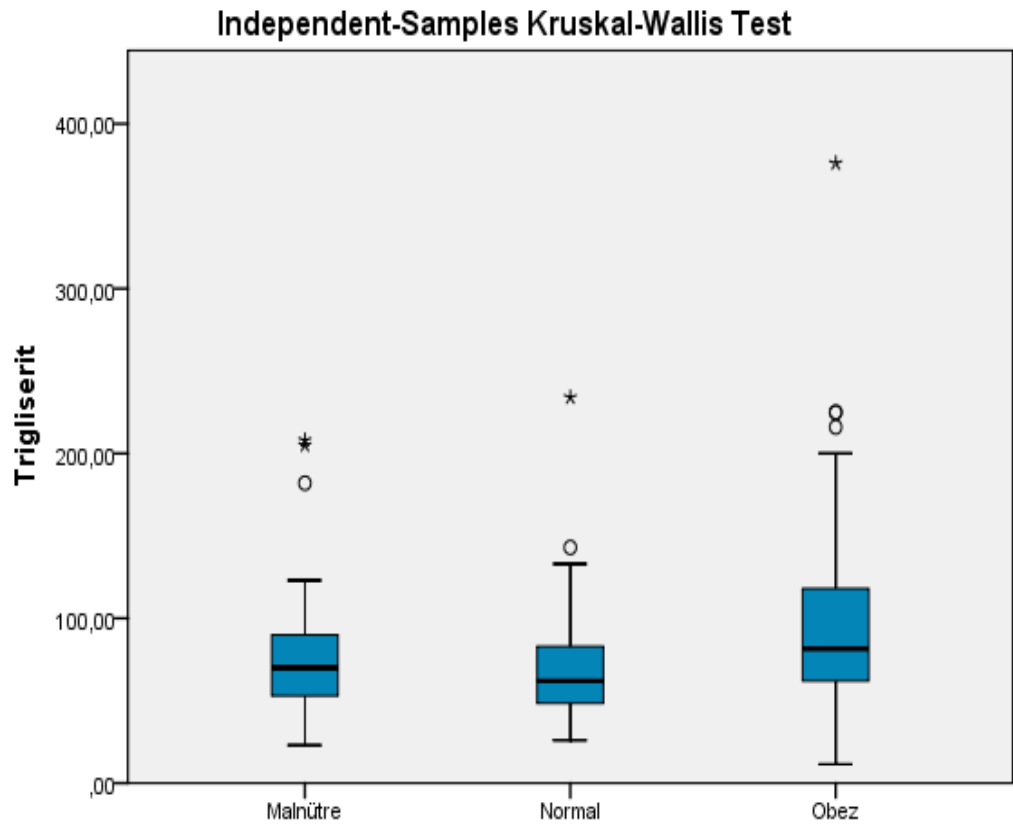
Tablo 10: Grupların biyokimya parametrelerine göre değerlendirmeleri

		Ort±SD	Medyan (min-max)	Test değeri	<i>p</i>
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***p*<0,01^cKruskal Wallis test&post hoc Dunn test

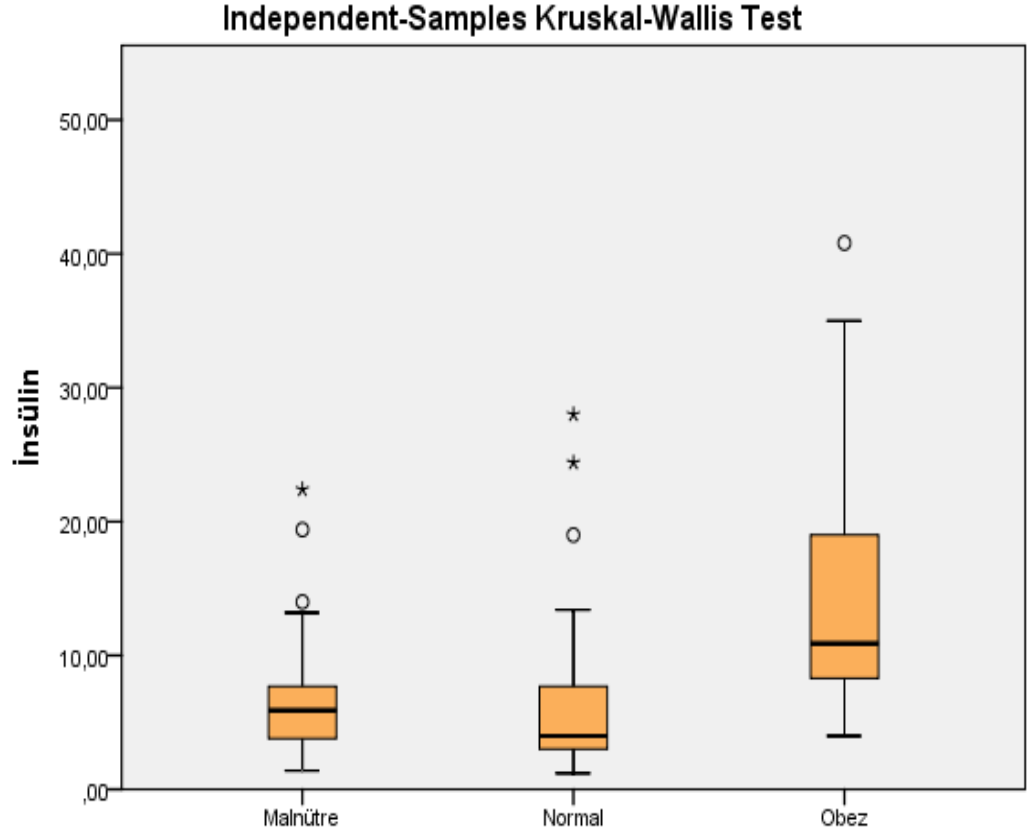
Obez, malnutre ve normal çocuklarda total kolesterol, HDL ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 10).

Trigliserit ölçümleri ise obez, malnutre ve normal çocuklarda anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); Dunn testi ile yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun trigliserit ölçümleri malnutre ve normal gruplardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,031$). Normal ile malnutre olguların trigliserit ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$) (Şekil 4).



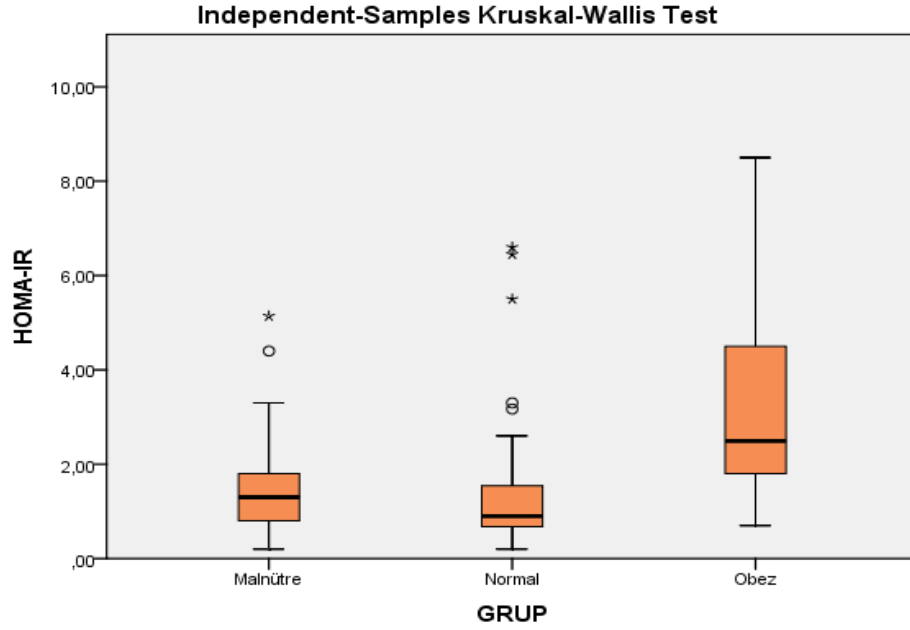
Şekil 4: Grupların trigliserit düzeylerinin dağılımı

İnsülin değerleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); Dunn test ile yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun insülin ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Normal ile malnütre olguların insülin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,733$) (Şekil 5).



Şekil 5: Grupların İnsülin düzeylerin dağılımı

HOMA-IR ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); Dunn test ile yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; obez grubun HOMA-IR ölçümleri malnütre ve normal olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Normal ile malnütre olguların HOMA-IR ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,511$)(Şekil 6).



Şekil 6: Grupların HOMA-IR düzeylerinin dağılımı

Ferritin değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p < 0,05$); Dunn test ile yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; 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 ($p = 1,000$).

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

Tablo 11: Grupların Neuregulin-4 değerlerine göre değerlendirmeleri

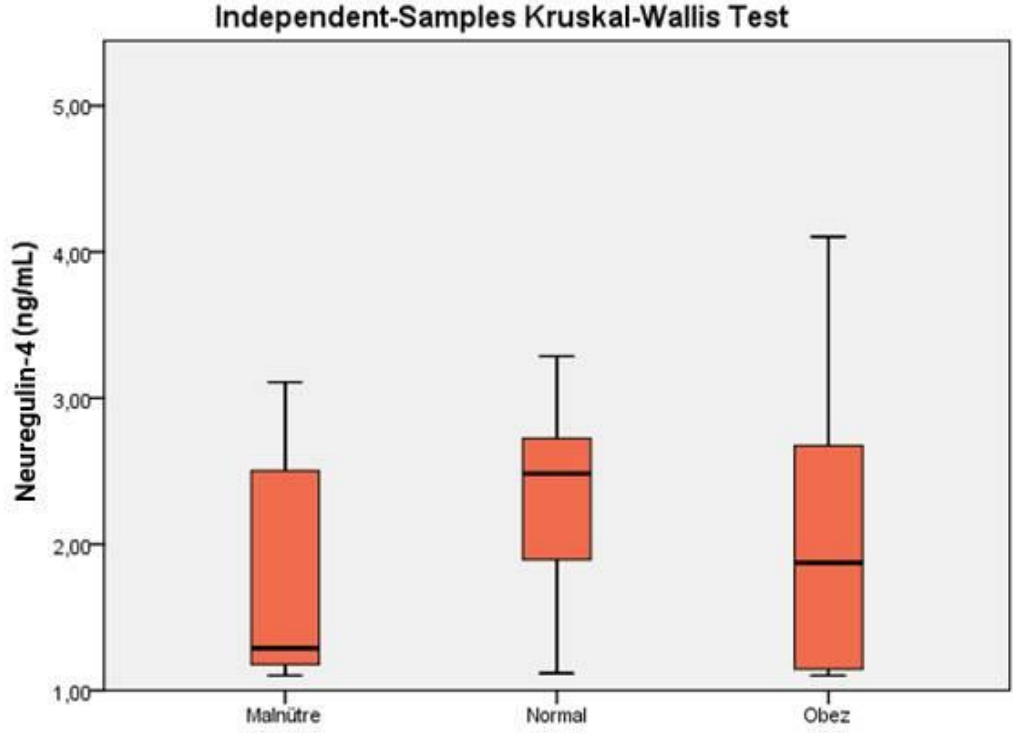
		Ort±SD	Medyan (min-max)	Test değeri	^c p
Neuregulin-4 (ng/mL)	Malnütre	1,76±0,71	1,3 (1,1-3,1)	9,470	0,009**
	Normal	2,26±0,65	2,5 (1,1-3,3)		
	Obez	1,95±0,82	1,9 (1,1-4,1)		

^cKruskal Wallis test&post hoc Dunn test

** $p < 0,01$

Neuregulin-4 değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Dunn test ile yapılan Post hoc değerlendirmelere göre; normal grubun Neuregulin-4 değeri malnütre ve obez olgulardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek

saptanmıştır ($p=0,004$; $p=0,019$; $p<0,05$). Malnütre ile obez olguların Neuregulin-4 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$) (Tablo 11, Şekil 7).



Şekil 7: Neuroglin-4 değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 12: Gruplara göre Neuregulin-4 ile diğer parametrelerin korelasyonu

	Neuregulin-4(ng/mL)					
	Malnütre		Normal		Obez	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,065	0,671	-0,047	0,756	0,057	0,693
Kilo Z Score	0,118	0,440	0,053	0,725	0,075	0,605
Boy Z Score	0,054	0,723	-0,094	0,531	0,037	0,799
BMI Z Score	0,066	0,665	0,112	0,452	-0,006	0,965
HGB	0,032	0,833	-0,096	0,521	-0,310	0,028*
HCT	0,192	0,207	-0,028	0,851	-0,091	0,529
MCV	0,390	0,008**	-0,074	0,621	-0,205	0,154
MCHC	-0,400	0,007**	-0,120	0,421	-0,213	0,137
Total Kolesterol	-0,001	0,993	-0,462	0,001**	0,048	0,740
HDL Kolesterol	0,017	0,912	-0,187	0,208	0,245	0,086
Trigliserid	-0,316	0,034*	-0,279	0,057	-0,063	0,663
Glukoz	-0,330	0,027*	-0,031	0,834	0,043	0,767
İnsülin	-0,211	0,163	0,055	0,715	-0,136	0,347
HOMA-IR	-0,202	0,183	0,071	0,637	-0,116	0,423
Ferritin	-0,152	0,318	0,002	0,991	-0,028	0,847
B12	-0,158	0,301	-0,197	0,184	0,022	0,881
T4	-0,227	0,138	-0,057	0,703	-0,080	0,582
TSH	0,06	0,668	0,023	0,880	-0,050	0,730
CRP	0,163	0,286	0,076	0,611	0,222	0,122

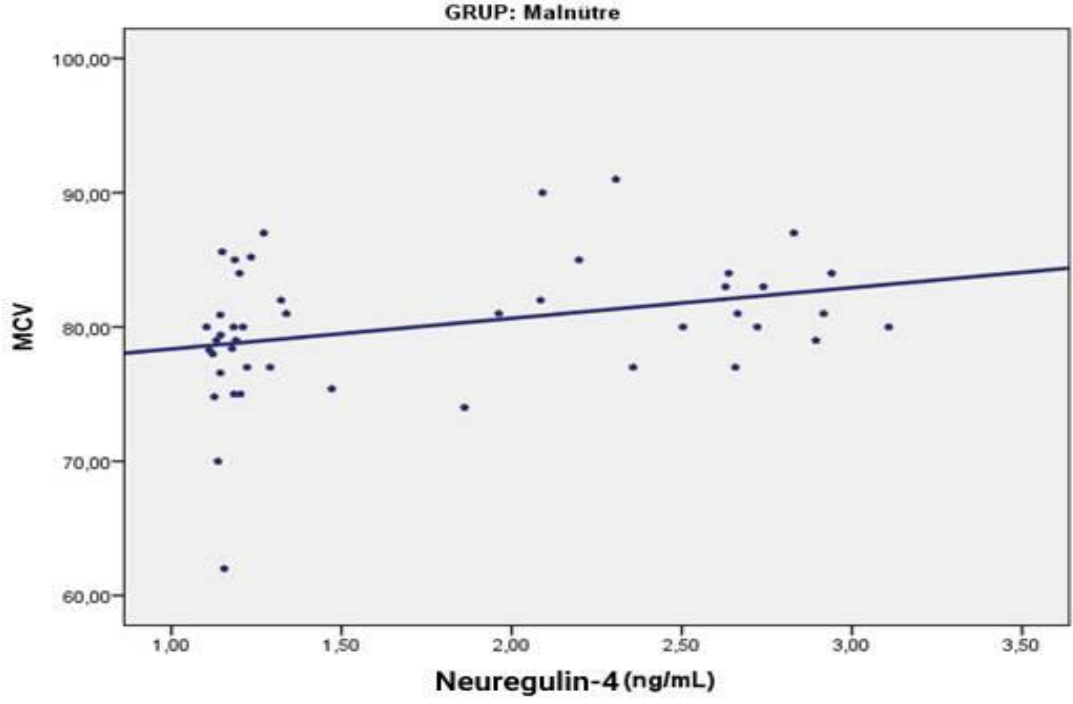
r: Spearman's korelasyon katsayısı

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

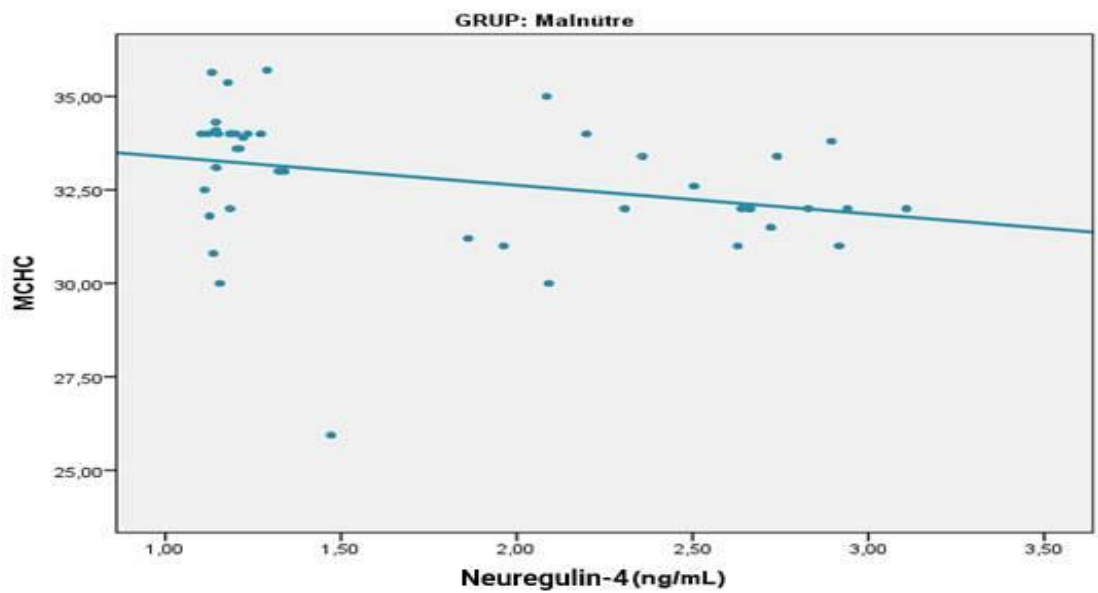
Malnütre, normal, obez çocukların kendi içlerinde Neuregulin-4 değeri ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Malnütre grupta Neuregulin-4 ile hemoglobin ve hematokrit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$); MCV ile aralarında pozitif yönde (*MCV arttıkça Neuregulin-4 artmaktadır*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,390$; $p<0,01$) (Şekil 8) (Tablo 12).



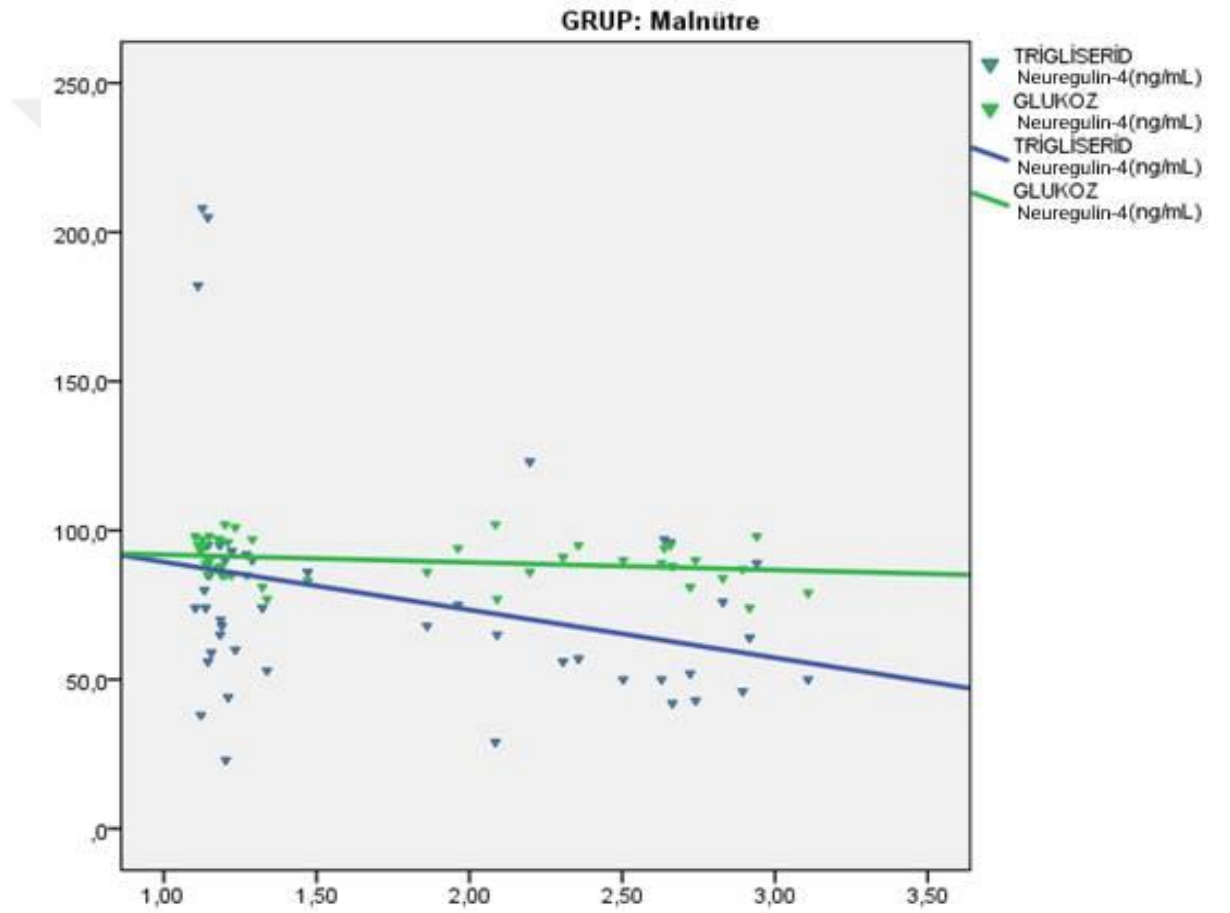
Şekil 8: Malnütre grubun; Neuregulin-4 ölçümleri ile MCV ilişki grafiği

Malnütre çocukların MCHC değerleri ile Neuregulin-4 değerleri arasında ise negatif yönde (*MCHC arttıkça Neuregulin-4 düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,400$; $p<0,01$) (Şekil 9) (Tablo 12).



Şekil 9: Malnütre grubun; Neuregulin-4 ölçümleri ile MCHC ilişkisi grafiği

Malnütre çocukların Neuregulin-4 değerleri ile total kolesterol ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$); Trigliserit ile Neuregulin-4 değerleri arasında ise negatif yönde (*Neuregulin-4 düzeyi arttıkça, Trigliserit düzeyi azalmaktadır*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,316$; $p<0,05$). Glukoz ile Neuregulin-4 değerleri arasında da negatif yönde (*Glukoz arttıkça Neuregulin-4 düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,330$; $p<0,05$) (Şekil 10) (Tablo 12).

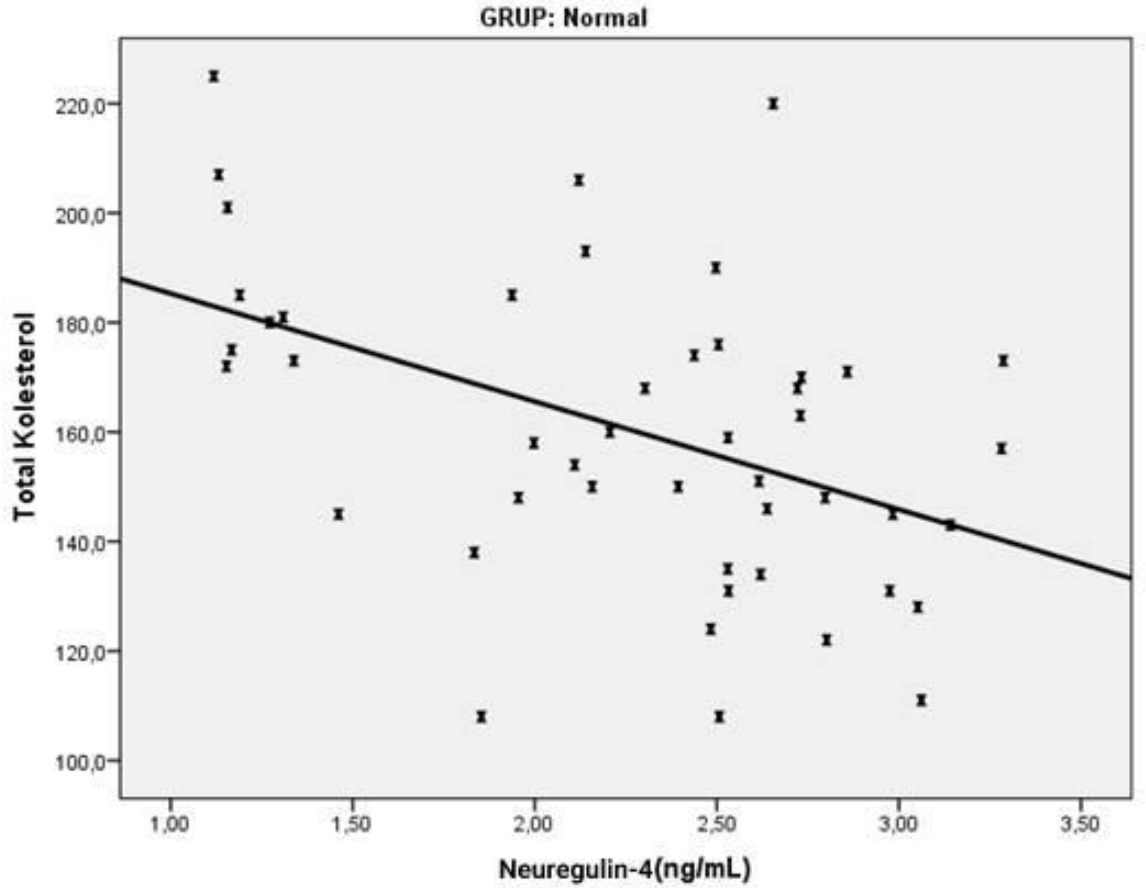


Şekil 10: Malnütre grubun; Neuregulin-4 ölçümleri ile Trigliserit ve Glukoz ilişkisi

Malnütre çocukların Neuregulin-4 düzeyleri ile insülin, HOMA-IR, ferritin, B12, T4, TSH ve CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Normal rölatif tartı değerine sahip çocukların Neuregulin-4 değerleri ile hemoglobin, hematokrit, MVC ve MCHC ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

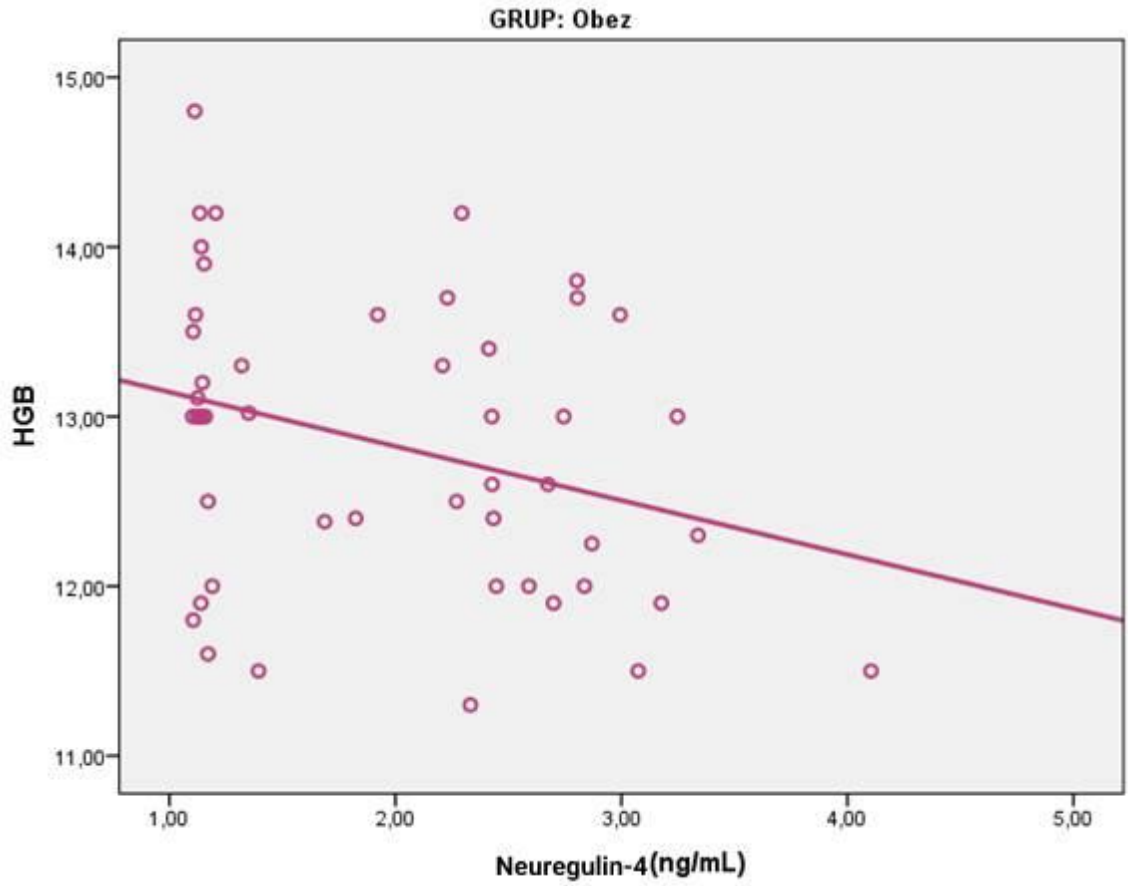
Normal rölatif tartı değerine sahip çocukların Neuregulin-4 değerleri ile total kolesterol ölçümleri arasında negatif yönde (*total kolesterol arttıkça Neuregulin-4 düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,462$; $p<0,01$). Diğer biyokimyasal değişkenlerin hiçbiri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).



Şekil 11: Normal grubun; Neuregulin-4 ölçümleri ile total kolesterol ilişki grafiği

Obez gruptaki çocukların Neuregulin-4 değeri ile hemoglobin ölçümleri arasında negatif yönde (*hemoglobin arttıkça Neuregulin-4 düşmekte*) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,310$; $p<0,05$). Hematokrit, MVC ve MCHC ölçümleri ile Neuregulin-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12, Şekil 12).

Obez gruptaki çocukların Neuregulin-4 değeri ile biyokimyasal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).



Şekil 12: Obez grupta; Neuregulin-4 ölçümleri ile hemoglobin ilişki grafiği

5. TARTIŞMA

Obezite sosyal, psikolojik ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen; alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması veya harcanan enerji miktarının azalması durumunda vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu gelişen bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve özgün işlevler için vücudun gereksinmesi olan enerji ve besin öğeleri arasında bir dengesizlik durumu olarak tanımlamaktadır. Günümüzde dengesiz yetersiz ve sağlıksız beslenmenin artması çocukluk çağında büyüme ve gelişmenin çocuğun yaşına uygun bir şekilde devam etmesini engellemektedir. Aynı zamanda farklı komorbidite ve komplikasyonlara yol açmaktadır (1,2,6,7).

Bu çalışmada Nrg-4 düzeyi farklı vücut yapılarına sahip prepubertal çocuklarda ölçülmüş ve gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur. Obez çocuklarda normal gruptaki çocuklara kıyasla Nrg-4 seviyesi düşük olarak bulunmuştur. Aynı zamanda malnutre çocuklarda normal kilolu çocuklar ile kıyaslandığında daha düşük Nrg-4 seviyesi tespit edilmiştir. Nrg-4 ağırlıklı olarak kahverengi yağ dokudan sentezlenen bir adipokindir. Nrg-4 eksikliğinin fare ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda obezite, dislipidemi, insülin direnci (IR), inflamasyon ve oksidatif stres ile ilgili olduğu gösterilmiştir (10,11,225). Güncel bilgiler, Nrg-4 salgılanmasının, obez fare ve insanlarda belirgin bir şekilde azaldığını göstermiştir. Bu durum Nrg-4'ün düzenleyici yönünün ilgi çekici bir hal almasına sebep olmuştur (226). Obez kişilerde, Nrg-4 ekspresyon eksikliğinin obezite kaynaklı metabolik komplikasyonların gelişmesinde arttırıcı önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (224). Kahverengi yağ dokusunun aktivitesinin düzenlenmesinin ve mevcut kahverengi yağ dokusu miktarının arttırılmasının obezite ve obeziteye bağlı görülen metabolik bozuklukların düzeltilmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (227). Nrg4'ün ekspresyonu, kahverengi yağ dokusu aktivitesinin artması ve farelerde beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (13). Çinli 1212 obez yetişkininin dahil edildiği bir çalışmada, yüksek Nrg4 seviyelerine sahip bireylerin vücut yağ oranlarının ve vücut kitle indekslerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da obez çocuklarda Nrg-4 seviyesi norma çocuklara kıyasla düşük bulunmuştur. Aynı zamanda metabolik sendrom riskinin, daha düşük plazma Nrg4 konsantrasyonlarına sahip hem erkek hem de kadınlarda,

diğer etken faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra artmış olduğu gösterilmiştir. (212) . Yaş ve cinsiyete göre düzenlenerek obez çocuklarda yapılan bir çalışma Nrg4 düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi oranı, bel çevresi ve boy oranı, glikoz ve lipid metabolizması gibi obezite göstergeleri arasında ters orantının mevcut olduğunu gösterilmiştir. (12). İnsanlarda Nrg-4 ile enerji homeostazı ve enerjinin harcanması arasındaki ilişki konusunda bilgiler sınırlıdır. Fakat tüm bu veriler obezite ve komplikasyonları ile mücadelede Nrg-4'ü iyi bir hedef molekül haline getirmektedir. Gelecekte toplum sağlığı için önemli bir tehdit olan obezite tedavisinde kullanılabilecek bir tedavi yöntemi de olabilir.

Bizim çalışmamızda da buradaki çocuklarda olduğu gibi normal gruptaki çocukların Nrg-4 düzeyleri, obez grubun Nrg-4 düzeylerinden yüksek olarak saptanmıştır. Nrg-4 düzeyi ile ilgili daha önce malnütre hasta grubunda yapılmış literatürde bir çalışma bulunmamakla beraber Nrg-4 düzeylerinin normal gruptan düşük olmasını malnütre çocukların kahverengi ve beyaz yağ dokusunun az olmasına bağlayabilir. Çalışmamızda obez ve malnütre çocukların Nrg-4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 7, Tablo11). Aynı zamanda Nrg-4 ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki de gösterilememiştir (Tablo 12).

Çinli 123 obez çocuğun dahil edildiği ve bu obez çocuklardan 58 çocuğun NAFL hastalığı olarak tanımlandığı bir çalışmada serum Nrg-4 düzeyleri ile serum trigliserid düzeyi arasında negatif, serum HDL düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda Nrg-4 ile trigliserit arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Wang ve arkadaşları tarafından yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 2 grup halinde incelenen farelerden Nrg4 ekspresyonunun yükseltildiği grubun obezite ile ilişkili metabolik bozukluklardan korunduğu ve serum trigliserit düzeyinin diğer gruptan daha düşük olduğu gösterilmiştir (214). Wang ve arkadaşları başka bir fare çalışmasında mezenkimal kök hücrelerde Nrg4'ün aşırı eksprese edilmesinin yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerde insülin direnci ve lipid metabolizmasını iyileştirme yeteneklerini artırıp artırmayacağını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; yağ dokusundan türetilen Nrg-4 sentezi fazla olan mezenkimal kök hücrelerin bir grup fareye verilmesinin o gruptaki farelerde vücut ağırlığını azalttığını ve kan total

kolesterol ve trigliserid seviyelerinin diğer gruptaki farelere kıyasla anlamlı düzeyde düştüğünü gösterdiler (228). Yan ve arkadaşları tarafından 311 yeni tanı tip 2 diyabetli yetişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada plazma Nrg4 düzeylerinin, HDL düzeyleri ile pozitif olarak ilişkili, cinsiyet ve yaş için ayarlama yapıldıktan sonra bile olumsuz bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan TG ile ise negatif olarak ilişkili olduğunu gösterilmişlerdir (11). Serum Nrg-4 düzeyindeki artış ile serum HDL düzeyindeki artış, yani pozitif korelasyon Zang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (215). Malnütre hasta grubunda Nrg-4 ve kan lipidlerinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırabileceğimiz bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışma verilerimize göre ise malnütre hasta grubunda Nrg-4 düzeyi arttıkça trigliserit kan düzeylerinin azaldığı, fakat Nrg-4 düzeyi ile total kolesterol ve HDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (Şekil 10, Tablo12). Normal hasta grubunda ise Nrg-4 düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Normal hasta grubunda Nrg-4 ile diğer kan lipidleri arasında ilişki gösterilememiştir (Şekil 11, Tablo 12). Çalışmamızdaki obez hasta grubunda ise kan lipidleri ile Nrg-4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 12).

Elimizde olan veriler, yağ dokusundan Nrg4 ekspresyonunun azalmasının farelerde ve yetişkin insanlarda glikoz intoleransının artışı ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir (214,215,229). Hayvan çalışmaları bizlere Nrg4'ün diyetle indüklenen IR'ye karşı koruyucu roller oynayabileceğini göstermektedir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışma, kontrollere göre yüksek yağ içeren diyetle beslenmeyi takiben Nrg4 seviyesi düşük farelerin daha yüksek açlık kan glukozu ve plazma insülin konsantrasyonlarına sahip olduklarını göstermektedir. Aynı zamanda Nrg4'ün kan seviyesinin azlığının, diyet kaynaklı obeziteyi takiben glikoz intoleransına ve IR'ye neden olduğunu bildirmektedir (214). Ma ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir fare çalışmasında, farelerde Nrg4 gen transferiyle Nrg4 salgılanmasının artırılmasının IR'yi düzelttiği, kronik inflamasyonu azalttığı ve kilo alımını önleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (230). Diyabet sürecinde Nrg-4 ekspresyonunun değiştiğini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir insan çalışmasında, yeni tanı T2DM grubundaki Nrg4 konsantrasyonlarının, normal glikoz toleransı grubundakilerden daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca, yeni tanı T2DM grubunda Nrg4 konsantrasyonları ile açlık insülini arasında ve ayrıca Nrg4

seviyeleri ile HOMA - IR arasında önemli bir ters ilişki tespit edildi. T2DM riskinin azaldığı gösterildi (215). Cai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yetişkin obez hastaların plazma Nrg4 seviyelerini ile açlık kan glukozu arasında negatif ilişkili olduğunu ortaya konuldu (212). Yan ve arkadaşlarınca Çin’de yapılan bir çalışma da, plazma Nrg4 konsantrasyonlarının, diyabetik periferik nöropatisi olmayan yeni tanılı T2DM hastalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde daha düşük olduğunu ve diyabetik periferik nöropatili yeni tanılı T2DM hastalarında daha da azaldığını gösterdi. Daha da önemlisi aynı çalışmada periferik nöropati patogenezi ile yakın ilişkili olan CRP ve HbA1c düzeylerinin Nrg-4 kan konsantrasyonu ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (225). Bizim çalışmamızda obez çocukların oluşturduğu grubun insülin seviyeleri malnütre ve normal çocukların oluşturduğu grupların insülin seviyelerinden anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Normal ile malnütre çocukların oluşturduğu gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde insülin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 5, Tablo 10). Yine insülin değerlerinin kıyaslanmasında saptanan sonuca benzer bir sonuç HOMA-IR kıyaslamasında da elde edilmiştir. Obez çocukların oluşturduğu grubun HOMA-IR değerleri malnütre ve normal çocukların oluşturduğu grubun HOMA-IR değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Normal ile malnütre çocukların oluşturduğu gruplar birbirleri ile kıyaslandığında HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 6, Tablo 10). Malnütre grubu oluşturan çocukların açlık kan glukozu ile Neuregulin-4 arasında ise negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (Şekil 10). Obez ve normal grupların açlık kan glukozu ile Nrg-4 değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Yağ doku endokrin bir organ olarak da görev alır. Bu görevleri için kullandığı mediyatörleri adipokinler denir. Bu adipokinlerden birisi de Nrg-4 dür. Nrg-4 obezite, IR, dislipidemi, enflamasyon, oksijen radikallerinin düzenlenmesinde işlev yapar (9,11,199,200,225). Guo ve arkadaşları Nrg4'ün hepatik steatozdan NAFL hastalığına geçişi düzenlediğini gösteren bir hayvan çalışması yaptı. Nrg4 düzeyi düşük olan farelerin karaciğer dokularında, fibrozis ve yangıyı tetikleyen mRNA ekspresyonunun artışına bağlı, karaciğer hücre inflamasyonu, karaciğer hücre ölümü ve fibrozisi şiddetlendirdiğini NAFL hastalığının fare modelinde gösterdiler. Bu çalışmada transgenik olarak Nrg-4 sentezinin arttırıldığı farelerin karaciğerinde fibrozise ve enflamasyona neden olan genlerin ekspresyonunun

anlamli düzeyde azaldığını gösterdiler (206). Ma ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka fare çalışmasında Nrg-4'ün beslenme ile ilişkili obezitenin neden olduğu kronik inflamasyonu önlediği ve IR yi de azaltarak bu sayede kilo alımını azalttığı gösterildi (230). Bu çalışmalara ek olarak yetişkin insanlar dahil edilerek yapılan 2 çalışmada da yüksek duyarlılıklı CRP ile Nrg-4 arasındaki negatif ilişki gösterildi. Bunlardan ilki Yan ve arkadaşlarının Çinli T2DM hastalarını diyabetik nöropatilerinin olup olmasına göre ayırarak yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada HbA1c, yüksek duyarlılıklı CRP düzeyleri ile Nrg4 arasında negatif ilişki gösterilmiştir (225). Bir diğer klinik çalışmada, Nrg4'ün kan düzeyinin azalmasının, T2DM'li hastalarda artmış yüksek duyarlılıklı CRP düzeyleriyle ilişkili olabileceğini gösterdi (216). Bizim çalışmamızda ise enflamasyon belirteçlerinden biri olan ferritin ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup; obez çocukların oluşturduğu grubun ferritin düzeyleri, malnütre ve normal çocukların oluşturduğu grupların ferritin düzeylerinden istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Normal ile malnütre olguların ferritin ölçümleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (Tablo 10). Nrg-4 kan düzeyleri ile ferritin arasında da anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 12). Hasta gruplarımızın CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, grupların Nrg-4 düzeyleri ile CRP değerleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 12). Çalışmamızda kullanılan CRP değerleri ile yukarıdaki yetişkin hastalarda kullanılan yüksek duyarlılıklı CRP arasında hassasiyet ve duyarlılık açısından farklar mevcuttur. Aynı zamanda yüksek duyarlılıklı CRP değeri kardiyovasküler hastalıklardan daha fazla etkilenmektedir. Yetişkin gruplar obez, T2DM, NAFL hastalığı ve metabolik sendroma sahip hasta grupları oldukları için aterosklerozis görülme sıklıklarının da artmış olduğunu bu nedenle çocuk hasta grubundaki obez hastaların Nrg-4 ile CRP ilişkisinden farklılık gösterdiklerini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile diğer çalışmalardan elde edilen veriler arasında bir grup farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıkların temel sebebinin diğer çalışmalardaki hasta gruplarının yetişkin hastalardan oluşması ve bu hastaların T2DM, NAFL hastalığı, metabolik sendrom veya aterosklerotik kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklarının mevcut olması nedeniyle oluştuğunu düşünmekteyiz. Günümüzde Nrg-4 ile ilgili çok az sayıda çocuk çalışması mevcuttur. Bu nedenle çocuk yaş grubunda Nrg-4 ile ilgili çok az veriye sahibiz. Yapılan çalışmaların hepsi

obez hasta gruplarını içermekte fakat beslenme problemlerinin bir diğeri olan malnütre hastaları içermemektedir. Çalışmamıza 2-12 yaş arası rölatif tartıya göre obez, malnutre, normal çocuklar, yaşa ve cinsiyete dikkat edilerek, aynı zamanda kronik hastalıkları olmayacak şekilde dahil edilmişlerdir. Bu nedenle inflamasyon belirteçleri, kan yağları, IR gibi bulguların yetişkin hastalardan farklılık gösterdiğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

1. Nrg-4 düzeyi farklı vücut yapılarına sahip prepubertal 2-12 yaş arası çocuklarda ölçülmüş ve gruplar arası anlamlı farklılık saptanmıştır. Obez çocuklarda normal gruptaki çocuklara kıyasla Nrg-4 seviyesi düşük olarak bulunmuştur. Aynı zamanda malnutre çocuklarda normal kilolu çocuklar ile kıyaslandığında daha düşük Nrg-4 seviyesi tespit edilmiştir.

2. Nrg-4 ile yaş, kilo Z skoru, boy Z skoru, BMI Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

3. Malnütre hasta grubunda Nrg-4 ve kan lipidlerinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırabileceğimiz literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışma verilerimize göre ise malnütre hasta grubunda Nrg-4 düzeyi arttıkça trigliserit kan düzeylerinin azaldığı, fakat Nrg-4 düzeyi ile total kolesterol ve HDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Normal hasta grubunda ise Nrg4 düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Normal hasta grubunda Nrg-4 ile diğer kan lipidleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızdaki obez hasta grubundaki çocukların ise kan lipidleri ile Nrg-4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

4. 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 saptanmamıştır.

5. Obez çocukların HOMA-IR 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 saptanmamıştır.

6. Malnütre çocukların açlık kan glukozu ile Neuregulin-4 arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Obez ve normal grupların açlık kan glukozu ile Nrg-4 değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

7. Çalışmamızda obez çocukların oluşturduğu grubun ferritin düzeyleri, malnütre ve normal çocukların oluşturduğu grupların ferritin düzeylerinden istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Normal çocuklar ile malnütre çocukların ferritin ölçümleri arasına anlamlı bir fark gösterilememiştir. Nrg-4 kan düzeyleri ile ferritin arasından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

8. Hasta gruplarımızın CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, grupların Nrg-4 düzeyleri ile CRP değerleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



KAYNAKLAR:

1. Ergü, Ş. & Kalkim, A. A major chronic disease: Obesity in childhood and adolescence. *TAF Prev. Med. Bull.* **10**, 223–230 (2011).
2. 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).
3. Ebbeling, C. B. *et al.* A Randomized Trial of Sugar-Sweetened Beverages and Adolescent Body Weight. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1407–1416 (2012).
4. Qi, Q. *et al.* Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1387–1396 (2012).
5. 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).
6. 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).
7. Thomas, Briony, and Jacki Bishop, E. Manual of dietetic practice. *John Wiley Sons* (2013).
8. Schofield, C. & Ashworth, A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high ? *Bull. World Health Organ.* **74**, 223–229 (1996).
9. Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J. & Giralt, M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 26–35 (2017).
10. Kurek Eken, M. *et al.* Association between circulating neuregulin 4 levels and metabolic, aterogenic, and AMH profile of polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore).* **39**, 975–980 (2019).
11. Yan, P. *et al.* Plasma neuregulin 4 levels are associated with metabolic syndrome in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Dis. Markers* **2018**, (2018).
12. Wang, R. *et al.* Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-

- alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *Clin. Obes.* **9**, e12289 (2019).
13. Comas, F. *et al.* Neuregulin 4 is a novel marker of beige adipocyte precursor cells in human adipose tissue. *Front. Physiol.* **10**, (2019).
 14. Deurengberg, P., Weststrate, J. & Seidell, J. C. Practiceware Works. *Br. J. of Nutr.* **65**, 105–114 (1991).
 15. Okorodudu, D. O. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes.* **34**, 791–799 (2010).
 16. Flegal, K. M. *et al.* Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts 1-3. *Am J Clin Nutr* **90**, 1314–1334 (2009).
 17. Neyzi, O. *et al.* Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **7**, 280–293 (2015).
 18. Skinner, A. C. & Skelton, J. A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the united states, 1999-2012. *JAMA Pediatr.* **168**, 561–566 (2014).
 19. Kelly, A. S. *et al.* Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **128**, 1689–1712 (2013).
 20. Health, T. Statistics on Obesity , Physical Activity and Diet : (2013).
 21. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., Lamb, M. M. & Flegal, K. M. Prevalence of High Body Mass Index in US Children and Adolescents , 2007-2008. **303**, 2007–2008 (2010).
 22. Ogden, C. L., Carroll, M. D. & Kit, B. K. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents , 1999-2010. **307**, 483–490 (2012).
 23. Risk, N. C. D. & Collaboration, F. Articles Worldwide trends in body-mass index , underweight , overweight , and obesity from 1975 to 2016 : a pooled

- analysis of 2416 population-based measurement studies in 128 · 9 million children , adolescents , and adults. 2627–2642 (2017) doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
24. TEMD. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. in 11 (2018).
 25. Özcebe, H. & Bağcı Bosi, A. T. *Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 yaş) Şişmanlık Araştırması Temel Bulgular*. (2013).
 26. Özcebe, H., Bağcı Bosi, T., Yıldırım, N., Yardım, M. & Gögen, S. *Türkiye çocukluk çağı*. (2017).
 27. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu. 1–121 (2011).
 28. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, N. W. Nelson Textbook of Pediatrics. *Am. J. Heal. Pharm.* (2019).
 29. Plachta-Danielzik, S. *et al.* Attributable risks for childhood overweight: Evidence for limited effectiveness of prevention. *Pediatrics* **130**, (2012).
 30. Taber, D. R., Chriqui, J. F., Powell, L. & Chaloupka, F. J. Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: Implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatr.* **167**, 513–519 (2013).
 31. Anderson, S. E. & Whitaker, R. C. Household routines and obesity in US preschool-aged children. *Pediatrics* **125**, 420–428 (2010).
 32. Survey, N. E. Findings From the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Pediatr.* **163**, 328–335 (2009).
 33. Malik, V. S., Schulze, M. B. & Hu, F. B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* **84**, 274–288 (2006).
 34. Berkey, C. S., Rockett, H. R. H., Field, A. E., Gillman, M. W. & Colditz, G. A. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes. Res.* **12**, 778–788 (2004).
 35. Ebbeling, C. B. *et al.* Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: A randomized, controlled pilot

- study. *Pediatrics* **117**, 673–680 (2006).
36. Dowda, M., Ainsworth, B. E., Addy, C. L., Saunders, R. & Riner, W. Environmental Influences, Physical Activity, and Weight Status in 8- to 16-Year-Olds. *Pediatrics* **155**, 711–717 (2001).
 37. Menschik, D., Ahmed, S., Alexander, M. H. & Blum, R. W. Adolescent physical activities as predictors of young adult weight. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **162**, 29–33 (2008).
 38. Levin, S., Lowry, R., Brown, D. R. & Dietz, W. H. Physical activity and body mass index among US adolescents: Youth Risk Behavior Survey, 1999. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **157**, 816–820 (2003).
 39. Drake, K. M. *et al.* Influence of sports, physical education, and active commuting to school on adolescent weight status. *Pediatrics* **130**, (2012).
 40. 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 meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* **98**, 1084–1102 (2013).
 41. 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).
 42. 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).
 43. Kaur, H., Choi, W. S., Mayo, M. S. & Harris, K. J. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J. Pediatr.* **143**, 506–511 (2003).
 44. Braithwaite, I. *et al.* The Worldwide Association between Television Viewing and Obesity in Children and Adolescents: Cross Sectional Study. *PLoS One* **8**, (2013).
 45. Falbe, J. *et al.* Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics* **132**, 1497–1505 (2013).
 46. Gilbert-Diamond, D., Li, Z., Adachi-Mejia, A. M., McClure, A. C. & Sargent, J. D. Association of a television in the bedroom with increased adiposity gain

- in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA Pediatr.* **168**, 427–434 (2014).
47. Heilmann, A., Rouxel, P., Fitzsimons, E., Kelly, Y. & Watt, R. G. Longitudinal associations between television in the bedroom and body fatness in a UK cohort study. *Int. J. Obes.* **41**, 1503–1509 (2017).
 48. Babaoğlu, K. & Hatun, Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *Sürekli Tıp Eğitim Derg.* **11**, 8–10 (2002).
 49. Ludwig, D. S. & Gortmaker, S. L. Programming obesity in childhood. *Lancet* **364**, 226–227 (2004).
 50. Epstein, L. H. *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.* **162**, 239–245 (2008).
 51. Boyland, E. J. *et al.* Food commercials increase preference for energy-dense foods, particularly in children who watch more television. *Pediatrics* **128**, (2011).
 52. Lipsky, L. M. & Iannotti, R. J. Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 health behaviour in school-aged children study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **166**, 465–472 (2012).
 53. Stettler, N., Signer, T. M. & Suter, P. M. Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes. Res.* **12**, 896–903 (2004).
 54. Goodman, W. *et al.* Association of Video Game Use with Body Mass Index and Other Energy-Balance Behaviors in Children. *JAMA Pediatr.* **174**, 563–572 (2020).
 55. Jiang, F. *et al.* Sleep and Obesity in Preschool Children. *J. Pediatr.* **154**, 814–818 (2009).
 56. Altenburg, T. M. *et al.* Longer Sleep - Slimmer Kids: The ENERGY-Project. *PLoS One* **8**, (2013).
 57. Collings, P. J. *et al.* Sleep Duration and Adiposity in Early Childhood: Evidence for Bidirectional Associations from the Born in Bradford Study.

- Sleep* **40**, (2017).
58. Bayer, O., Rosario, A. S., Wabitsch, M. & Von Kries, R. Sleep duration and obesity in children: Is the association dependent on age and choice of the outcome parameter? *Sleep* **32**, 1183–1189 (2009).
 59. Anderson, S. E., Andridge, R. & Whitaker, R. C. Bedtime in Preschool-Aged Children and Risk for Adolescent Obesity. *J. Pediatr.* **176**, 17–22 (2016).
 60. Hart, C. N. *et al.* Changes in children’s sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics* **132**, (2013).
 61. Feliciano, E. M. C. *et al.* Objective sleep characteristics and cardiometabolic health in young adolescents. *Pediatrics* **142**, (2018).
 62. Angelakis, E., Armougom, F., Million, M. & Raoult, D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. 91–109 (2012).
 63. Ding, H. *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **101**, (2004).
 64. Kalliomaki, M., Collado, M., S, S. & Isolauri, E. Early differences in fecal microbiota composition in children may. *Am J Clin Nutr* **87**, 534–538 (2008).
 65. Tine Jess, M. D. Microbiota, Antibiotics, and Obesity. *N Engl J Med* **37126**, 25–27 (2014).
 66. Cox, L. M. *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* **158**, 705–721 (2014).
 67. Rasmussen, S. H. *et al.* Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes. Metab.* **20**, 1508–1514 (2018).
 68. Warner, M. *et al.* Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. *Am. J. Epidemiol.* **179**, 1312–1322 (2014).
 69. Carwile, J. L. & Michels, K. B. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ. Res.* **111**, 825–830 (2011).
 70. Ponterio, E. & Gnessi, L. Adenovirus 36 and obesity: An overview. *Viruses* **7**,

- 3719–3740 (2015).
71. Xu, M. Y. *et al.* Human adenovirus 36 infection increased the risk of obesity: A meta-Analysis update. *Med. (United States)* **94**, 1–7 (2015).
 72. Silventoinen, K. *et al.* Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the COllaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins). *Am. J. Clin. Nutr.* **104**, 371–379 (2016).
 73. Barsh, G. S., Farooqi, I. S. & Rahilly, S. O. Interplay between genetics and environment. *Nature* **404**, 644–651 (2000).
 74. Cunningham, S. J. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *Emerg. Off. Pediatr.* **10**, 204 (1997).
 75. Vollbach, H. *et al.* Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort. *International Journal of Obesity* vol. 41 (Nature Publishing Group, 2017).
 76. B., D. *et al.* Homozygous Null Mutation of the Melanocortin-4 Receptor and Severe Early-Onset Obesity. *J. Pediatr.* **150**, 613–617.e1 (2007).
 77. Sadaf Farooqi, I. & O’Rahilly, S. Human disorders of leptin action. *J. Endocrinol.* **223**, T63–T70 (2014).
 78. Farooqi, I. S. *et al.* Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *N. Engl. J. Med.* **356**, 237–247 (2007).
 79. Reinehr, T. *et al.* Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. *J. Pediatr.* **150**, (2007).
 80. 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).
 81. Scacchi, M., Pincelli, A. I. & Cavagnini, F. Growth hormone in obesity. *Int. J. Obes.* **23**, 260–271 (1999).
 82. Germain-Lee, E. L. Short stature, obesity, and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Pediatric Endocrinology Reviews* vol. 3

318–327 (2006).

83. Mantzoros, C. S. *et al.* Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: A prospective cohort study. *Pediatrics* **123**, 682–689 (2009).
84. Matthew W. Gillman, M.D., and David S. Ludwig, M.D., P. D. How Early Should Obesity Prevention Start? **369.23**, 2173–2175 (2013).
85. 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.
86. Voerman, E. *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.* **16**, 1–22 (2019).
87. Kamboj, M. K. & Repaske, D. R. Metabolic syndrome in adolescents. *Adolesc. Med. State Art Rev.* **25**, 438–454 (2014).
88. Deierlein, A. L., Siega-Riz, A. M., Adair, L. S. & Herring, A. H. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J. Pediatr.* **158**, 221–226 (2011).
89. Castillo, H., Santos, I. S. & 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.* **11**, 606–617 (2015).
90. 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).
91. Li, Y. *et al.* Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: Prospective cohort study. *BMJ* **351**, (2015).
92. Lawlor, D. A., Lichtenstein, P. & Långström, N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: Sibling study in a prospective cohort of 280 866 men from 248 293 families. *Circulation* **123**, 258–265 (2011).
93. Monteiro, P. O. A. & Victora, C. G. Rapid growth in infancy and childhood

- and obesity in later life - A systematic review. *Obes. Rev.* **6**, 143–154 (2005).
94. Ong, K. & Loos, R. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **95**, 904–908 (2006).
 95. Owen, C. G., Martin, R. M., Whincup, P. H., Smith, G. D. & Cook, D. G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: A quantitative review of published evidence. *d M. Whincup, Peter H. Smith, Georg. DPediatrics* **115**, 1367–1377 (2005).
 96. Baird, J. *et al.* Being big or growing fast: Systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *Br. Med. J.* **331**, 929–931 (2005).
 97. Martina Weber, Veit Grote, Ricardo Closa-Monasterolo, Joaquín Escribano, Jean-Paul Langhendries, Elena Dain, Marcello Giovannini, Elvira Verduci, Dariusz Gruszczyński, Piotr Socha, B. K. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **Volume 99**, 1041–1051 (2014).
 98. Koletzko, B. *et al.* Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **89**, 1836–1845 (2009).
 99. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah, M. C. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* **377**, 13–27 (2017).
 100. Dietz, W. H. & Robinson, T. N. Overweight Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* **352**, 2100–2109 (2005).
 101. Friedemann, C. *et al.* Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **345**, 1–16 (2012).
 102. Parker, E. D. *et al.* Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics* **137**, (2016).

103. STABOULI, Stella, et al. ADOLESCENT OBESITY IS ASSOCIATED WITH HIGH AMBULATORY BLOOD PRESSURE AND INCREASED CAROTID INTIMAL-MEDIAL THICKNESS STELLA. *J. Pediatr.* **147**, 651–656 (2005).
104. 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.* **156**, 930–935 (2010).
105. Sun, C., Ph, D., Cheung, M. & Ph, D. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* **365**, 1876–1885 (2011).
106. Buscot, M. J. et al. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur. Heart J.* **39**, 2263-2270a (2018).
107. 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)*. **49**, 29–34 (2010).
108. Morrison, J. A., Sprecher, D. L., Barton, B. A., Waclawiw, M. A. & Daniels, S. R. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J. Pediatr.* **135**, 458–464 (1999).
109. Caprio, S. et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: Importance of the intraabdominal fat depot. *Am. J. Clin. Nutr.* **64**, 12–17 (1996).
110. Daniels, S. R. Lipid concentrations in children and adolescents: It is not all about obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* **94**, 699–700 (2011).
111. Crowley, D. I., Khoury, P. R., Urbina, E. M., Ippisch, H. M. & Kimball, T. R. Cardiovascular Impact of the Pediatric Obesity Epidemic: Higher Left Ventricular Mass is Related to Higher Body Mass Index. *J. Pediatr.* **158**, 709-714.e1 (2011).
112. Cote, A. T., Harris, K. C., Panagiotopoulos, C., Sandor, G. G. S. & Devlin, A. M. Childhood Obesity and Cardiovascular Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 1309–1319 (2013).

113. Sanchez, A. A. *et al.* Markers of Cardiovascular Risk, Insulin Resistance, and Ventricular Dysfunction and Remodeling in Obese Adolescents. *J. Pediatr.* **166**, 660–665 (2015).
114. Atabek, M. E., Pirgon, O. & Kivrak, A. L. I. S. Evidence for Association Between Insulin Resistance and Premature Carotid Atherosclerosis in Childhood Obesity. *Pediatr. Res.* **61**, 345–349 (2007).
115. Vikram, N. K. Cardiovascular and Metabolic Complications – Diagnosis and Management in Obese Children. *Indian J. Pediatr.* **85**, 535–545 (2017).
116. Derazne, E., Sc, M., Tzur, D. & D, A. S. M. Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1315–1325 (2011).
117. Vos, M. B. *et al.* NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **64**, 319–334 (2018).
118. Anderson, E. L. *et al.* The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **10(10)**, (2015).
119. Friesen, C. A. & Roberts, C. C. Clinical Characteristics in Children: Case Analysis and Literature Review. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **28**, 294–298 (1989).
120. Koebnick, C. *et al.* Pediatric Obesity and Gallstone Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **55**, 328–333 (2012).
121. 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).
122. Smotkin-tangorra, M. *et al.* Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Obese Children and Adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **20**, 817–823 (2007).
123. Botella-carretero, I., Alvarez-blasco, F., Villafruela, J. J., Balsa, A. & Va, C. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin. Nutr.* **26**, 573–580 (2007).
124. Zhao, L. *et al.* Obesity and iron deficiency : a quantitative. *Obes. Rev.* **16**,

- 1081–1093 (2015).
125. Perry, Daniel C., et al. Childhood Obesity and Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Pediatrics* **142**, (2018).
 126. Krebs, N. F. *et al.* Assessment of Child and Adolescent Overweight. *Pediatrics* **120**, 193–228 (2014).
 127. Ma, A. Y. N., Heyworth, B. E., Zurakowski, D. & Kocher, M. S. A Reduction in Body Mass Index Lowers Risk for Bilateral Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **471**, 2137–2144 (2013).
 128. Henderson, R. C. Tibia vara : A complication of adolescent obesity. *J. Pediatr.* **121**, 482–486 (1992).
 129. 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).
 130. Walker, J. L. *et al.* Idiopathic Genu Valgum and Its Association With Obesity in Children and Adolescents. *J. Pediatr. Orthop.* **39**, 347–352 (2017).
 131. Chan, G. & Chen, C. T. Musculoskeletal effects of obesity. *Curr. Opin. Pediatr.* **21**, 65–70 (2009).
 132. Kim, S., Ahn, J., Kim, H. K. & Kim, J. H. Obese children experience more extremity fractures than nonobese children and are significantly more likely to die from traumatic injuries. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **105**, 1152–1157 (2016).
 133. Dimitri, P., Wales, J. K. & Bishop, N. Fat and Bone in Children : Differential Effects of Obesity on Bone Size and Mass According to Fracture History. *J. Bone Miner. Res.* **25**, 527–536 (2010).
 134. Schwimmer, J. B., Burwinkle, T. M. & Varni, J. W. Health-Related Quality of Life of Severely Obese Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* **289**, 1813–1819 (2003).
 135. Williams, J., Wake, M., Hesketh, K., Maher, E. & Waters, E. Health-Related Quality of Life of Overweight and Obese Children. *JAMA Pediatr.* **293**, 70–76 (2005).

136. Huang, J. S. *et al.* Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **56**, 99–109 (2013).
137. Puhl, A. R. M. & Peterson, J. L. Weight-Based Victimization : Bullying Experiences of Weight Loss Treatment – Seeking Youth. *Pediatrics* **131**, 1–9 (2013).
138. Golden, N. H., Schneider, M. & Wood, C. Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents. *Pediatrics* **138**, e20161649 (2016).
139. Lebow, J. *et al.* Prevalence of a History of Overweight and Obesity in Adolescents With Restrictive Eating Disorders. *J. Adolesc. Heal.* **56**, 19–24 (2015).
140. Peters, U., Dixon, A. E. & Forno, E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **141**, 1169–1179 (2018).
141. Hannon, T. S. *et al.* Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J. Pediatr.* **160**, 732–735 (2012).
142. Krebs, N. F. *et al.* Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* **120 Suppl**, (2007).
143. Speiser, P. W. *et al.* Consensus statement: Childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 1871–1887 (2005).
144. Verhulst, S. L. *et al.* Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: Prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch. Dis. Child.* **92**, 205–208 (2007).
145. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J. Diabetes* **9**, 320–324 (2017).
146. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* **34**, (2011).
147. Molnár, D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int. J. Obes.* **28**, S70–S74 (2004).
148. Zeitler, P. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr. Diabetes* **19**, 28–46 (2018).

149. Hannon, T. S., Rao, G. & Arslanian, S. A. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* **116**, 473–480 (2005).
150. Steinberger, J. *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents. A Scientific Statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; . *Circulation* **119**, 628–647 (2009).
151. Magge, S. N. *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics* **140**, (2017).
152. Lycett, K. *et al.* Body mass index from early to late childhood and cardiometabolic measurements at 11 to 12 years. *Pediatrics* **146**, (2020).
153. Christensen, S. B. *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil. Steril.* **100**, 470–477 (2013).
154. Stanley M. Garn, Diane C. Clark, Charles U. Lowe, Gilbert Forbes, Stanley Garn, George M. Owen, Nathan J. Smith, William B. Weil, Milton Z. Nichaman, E. J. and N. R. Nutrition, Growth, Development, and Maturation: Findings From the Ten-State Nutrition Survey of 1968-1970: Ad Hoc Committee To Review the Ten-State Nutrition Survey. *Pediatrics* **56**, 306–319 (1975).
155. Wang, Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* **110**, 903–910 (2002).
156. Herman-Giddens, M. E. *et al.* Secondary sexual characteristics in boys: Data from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* **130**, (2012).
157. Gomez, Federico, *et al.* Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor. *Adv. Pediatr.* **7**, (1955).
158. Gómez, Federico, *et al.* Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bull. World Health Organ.* **78**, 1275 (2000).
159. Coşkun T, Ö. İ. Protein Enerji Malnütrisyonu ve Hastaların İzlemi. *Katki Pediatr. Derg.* (1986).

160. 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).
161. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. *Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü* (2019).
162. Altaş, B. & Kuloğlu, Z. Malnutrisyonlu çocuğa yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* **5**, 54–64 (2011).
163. Sobotka L, G. H. Klinik Nutrisyonun Temelleri. *Ankara* **21–32**, 540–560 (2013).
164. Kale G, Coşkun T, Y. M. Pediatri tanı ve tedavi Hacettepe Uygulamaları. (2009).
165. Vanbergen, A. &. Crash Course: Metabolism and Nutrition 4th Edition. *Londra* (2013).
166. Bhutta, Z. A., Berkley, J. A., Bandsma, R. H. J. & Kerac, M. Severe childhood malnutrition. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **3**, 1–18 (2017).
167. Ciliberto, H. *et al.* Antioxidant supplementation for the prevention of kwashiorkor in Malawian children: randomised, double blind, placebo controlled trial. *Bmj* **330**, 1109 (2005).
168. 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).
169. 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).
170. SMITH, Michelle I., *et al.* Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* (80-.). **339**, 548–554 (2013).
171. Prentice, A. M., Nabwera, H., Kwambana, B., Antonio, M. & Moore, S. E. Microbes and the Malnourished Child. *Sci. Transl. Med.* **5**, 180fs11 (2013).
172. 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).
173. Reyes, A. *et al.* Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **122**, 11941–11946 (2015).
174. Gehrig, J. L. *et al.* Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science (80-.)*. **365**, eaau4732 (2019).
175. Blanton, L. V *et al.* Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science (80-.)*. **351**, (2016).
176. Raman, A. S. *et al.* A sparse covarying unit that describes healthy and impaired human gut microbiota development. *Science (80-.)*. **365**, eaau4735 (2019).
177. Organization, W. H. *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources.* (2005).
178. Silverman, J. A. *et al.* The effects of malnutrition on cardiac function in African children. *Arch. Dis. Child.* **101**, 166–171 (2015).
179. 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).
180. 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).
181. 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).
182. 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).
183. 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).
184. Chen, R. Y. *et al.* Duodenal Microbiota in Stunted Undernourished Children with Enteropathy. *N. Engl. J. Med.* **383**, 321–333 (2020).

185. Bourke, C. D., Berkley, J. A. & Prendergast, A. J. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol.* **37**, 386–398 (2016).
186. 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).
187. Scrimshaw, N. S. Historical concepts of interactions, synergism and antagonism between nutrition and infection. *J. Nutr.* **133**, 316–321 (2003).
188. Sauerwein, R. W. *et al.* Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **65**, 1534–1539 (1997).
189. Livingstone, C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin. Sci.* **125**, 265–280 (2013).
190. 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).
191. Collins, S. Treating severe acute malnutrition seriously. *Arch. Dis. Child.* **92**, 453–461 (2007).
192. Collins, S. *et al.* Management of severe acute malnutrition in children. *Lancet* **368**, 1992–2000 (2006).
193. Ashworth, A. Energy balance and growth: Experience in treating children with malnutrition. *Kidney Int.* **14**, 301–305 (1978).
194. 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).
195. 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).
196. Newth, J. Classification of Protein-calorie Malnutrition. *Br. Med. J.* **1**, 742 (1973).
197. Status, W. P. The use and interpretation of anthropometry. *WHO Tech. Rep. Ser.* **854**, (1995).

198. McLaren, D. S. & Read, W. W. C. Weight/Length Classification of Nutritional Status. *Lancet* **306**, 219–221 (1975).
199. Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I. & Kim, J. B. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **7**, 1–16 (2016).
200. Coelho, M., Oliveira, T. & Fernandes, R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch. Med. Sci.* **9**, 191–200 (2013).
201. Liu, X. *et al.* Domain-specific gene disruption reveals critical regulation of neuregulin signaling by its cytoplasmic tail. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 13024–13029 (1998).
202. South, J. C. M., Blackburn, E., Brown, I. R. & Gullick, W. J. The neuregulin system of ligands and their receptors in rat islets of Langerhans. *Endocrinology* **154**, 2385–2392 (2013).
203. Falls, D. L. Neuregulins: Functions, forms, and signaling strategies. *EGF Recept. Fam. Biol. Mech. Role Cancer* 15–31 (2003) doi:10.1016/B978-012160281-9/50003-7.
204. Hu, X., Fan, Q., Hou, H. & Yan, R. Neurological dysfunctions associated with altered BACE1-dependent Neuregulin-1 signaling. *J. Neurochem.* **136**, 234–249 (2016).
205. Mota, J. M. *et al.* A comprehensive review of heregulins, HER3, and HER4 as potential therapeutic targets in cancer. *Oncotarget* **8**, 89284–89306 (2017).
206. Guo, L. *et al.* Hepatic neuregulin 4 signaling defines an endocrine checkpoint for steatosis-to-NASH progression. *J. Clin. Invest.* **127**, 4449–4461 (2017).
207. Salinas, Y. D., Wang, L. & DeWan, A. T. Multiethnic genome-wide association study identifies ethnic-specific associations with body mass index in Hispanics and African Americans. *BMC Genet.* **17**, 1–13 (2016).
208. Sato, T. & Minatsuki, S. Neuregulin-4, an adipokine, as a residual risk factor of atherosclerotic coronary artery disease. *Int. Heart J.* **60**, 1–3 (2019).
209. Harari, D. *et al.* Neuregulin-4: A novel growth factor that acts through the ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Oncogene* **18**, 2681–2689 (1999).

210. Li, M. *et al.* Elevated serum neuregulin 4 levels in patients with hyperthyroidism. *Endocr. Connect.* **8**, 728–735 (2019).
211. Kralisch, S. *et al.* The brown fat-secreted adipokine neuregulin 4 is decreased in human and murine chronic kidney disease. *Eur. J. Endocrinol.* **181**, 151–159 (2019).
212. Cai, C. *et al.* Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: A cross-sectional study. *BMC Med.* **14**, 1–9 (2016).
213. Dai, Y. N. *et al.* A case-control study: Association between serum neuregulin 4 level and non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* **64**, 1667–1673 (2015).
214. Wang, G. X. *et al.* The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat. Med.* **20**, 1436–1443 (2014).
215. Zhang, L., Fu, Y., Zhou, N., Cheng, X. & Chen, C. Circulating neuregulin 4 concentrations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Endocrine* **57**, 535–538 (2017).
216. Yan, P. J. *et al.* Decreased plasma neuregulin 4 concentration is associated with increased high-sensitivity C-reactive protein in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Acta Diabetol.* **54**, 1091–1099 (2017).
217. Zhang, L. *et al.* Role of hepatic neuregulin 4 in the regulation of gluconeogenesis in mice. *Life Sci.* **217**, 185–192 (2019).
218. Rhee, J. *et al.* Regulation of hepatic fasting response by PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1): Requirement for hepatocyte nuclear factor 4 α in gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 4012–4017 (2003).
219. Bakker, L. E. H. *et al.* Brown adipose tissue volume in healthy lean south Asian adults compared with white Caucasians: A prospective, case-controlled observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 210–217 (2014).
220. Jiang, J. *et al.* Circulating neuregulin 4 levels are inversely associated with subclinical cardiovascular disease in obese adults. *Sci. Rep.* **6**, 1–8 (2016).

221. Tian, Q. P. *et al.* 3. *Int. Heart J.* **60**, 45–49 (2019).
222. Sanchez-Soria, P. & Camenisch, T. D. ErbB signaling in cardiac development and disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* **21**, 929–935 (2010).
223. Negro, A., Brar, B. K. & Lee, K. F. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog. Horm. Res.* **59**, 1–12 (2004).
224. Tutunchi, H. *et al.* A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes. Rev.* **21**, 1–10 (2020).
225. Yan, P. *et al.* Decreased plasma neuregulin 4 levels are associated with peripheral neuropathy in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cytokine* **113**, 356–364 (2019).
226. Chen, Z. *et al.* Nrg4 promotes fuel oxidation and a healthy adipokine profile to ameliorate diet-induced metabolic disorders. *Mol. Metab.* **6**, 863–872 (2017).
227. Kim, S. H. & Plutzky, J. Brown fat and browning for the treatment of obesity and related metabolic disorders. *Diabetes Metab. J.* **40**, 12–21 (2016).
228. Wang, W. *et al.* Feature Article: Transplantation of neuregulin 4-overexpressing adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates insulin resistance by attenuating hepatic steatosis. *Exp. Biol. Med.* **244**, 565–578 (2019).
229. Kralisch, S. *et al.* The brown-fat-secreted adipokine neuregulin 4 is decreased in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* **44**, 150–154 (2018).
230. Ma, Y., Gao, M. & Liu, D. Preventing High Fat Diet-induced Obesity and Improving Insulin Sensitivity through Neuregulin 4 Gene Transfer. *Sci. Rep.* **6**, 1–10 (2016).