



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
GÜNEY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM TANILI ÇOCUKLARDA İRİSİN
DÜZEYLERİNİN, NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞI, GLUKOZ VE LİPİT METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Damla BAYSAL BAKIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2018



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
GÜNEY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM TANILI ÇOCUKLARDA İRİSİN
DÜZEYLERİNİN, NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞI, GLUKOZ VE LİPİT METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Damla BAYSAL BAKIR

Tez Danışmanı: Dr. Çiğdem Ömür ECEVİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.2. Metabolik Sendrom	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji	5
2.2.3. Patofizyoloji	6
2.2.4. Tanı Kriterleri	7
2.2.4.1. DSÖ Tanı Kriterleri	8
2.2.4.2. IDF Tanı Kriterleri	8
2.2.4.3. NCEP-ATP III Tanı Kriterleri	9
2.3. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	11
2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Epidemiyoloji	12

2.3.3. Histopatoloji	12
2.3.4. Patofizyoloji	13
2.3.5. Klinik	13
2.3.6. Tanı	13
2.3.7. Tedavi	16
2.4. İrisin	17
2.4.1. Tanım	17
2.4.2. Moleküler Yapı	18
2.4.3. İrisinin Fizyolojik Etkileri ve Doku Dağılımı	19
2.4.4. İrisinin Dolaşım Düzeylerini Etkileyen Faktörler	20
2.4.4.1. Egzersiz	20
2.4.4.2. Obezite	21
2.4.4.3. İnsülin Direnci	21
2.4.4.4. Farmakolojik Ajanlar	22
2.4.4.5. Patolojik Koşullar	22
2.4.4.6. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Kapsamı	25
3.2. Yöntem ve Teknik	25
3.3. Gereç	28
3.4. Güç Analizi ve İstatistiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	53

8. EKLER	66
Ek 1. Tez Onay Belgesi	66
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	68



TEŞEKKÜR

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde aldığım uzmanlık eğitimimde ve tez çalışma sürecimde bana yardımcı olup desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Çiğdem Ömür ECEVİT' e, hastanemiz başhekimi Sayın Doç. Dr. Tanju ÇELİK' e, tezimi gerçekleştirmemde büyük rolü olan Sayın Prof. Dr. Behzat ÖZKAN' a, Sayın Uzm. Dr. Özlem NALBANTOĞLU' na, Sayın Uzm. Dr. Özlem BAĞ' a, Sayın Uzm. Dr. Canan Şule KARKINER' e, Dr. Selime ÖZEN' e, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Türkan GÜNAY' a, tezimi gerçekleştirmemde büyük rolü olan Sayın Dyt. Zeynep AKIŞIN' a, Uz. Dr. Vecihe DURSUN' a, Sayın Hikmet BUHUR' a, Sayın Uz. Dr. Ünal Utku KARAARSLAN' a, Sayın Sinem ÇETİN' e ve tüm acil servis çalışanlarına, eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ve yan dal asistanlarına, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemiz tüm hemşire ve personeline, hayatımın her alanında olduğu gibi tez sürecimde de desteğini esirgemeyen eşim Dr. Eren Ozan BAKIR' a ve tüm hayatım boyunca, attığım her adımda yanımda olarak bugünlere gelmemi sağlayan biricik aileme

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Damla BAYSAL BAKIR

TÜRKÇE ÖZET

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM TANILI ÇOCUKLARDA İRİSİN DÜZEYLERİNİN, NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI, GLUKOZ VE LİPİT METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada, obez ve metabolik sendromlu çocuklarda serum irisin düzeyinin, antropometrik ölçümler, metabolik ve biyokimyasal parametreler, hepatosteatoz varlığı, günlük kalori alımı ve fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde takipli 101 obez ve 41 metabolik sendromlu çocuk ile kontrol grubu olarak hastanemiz polikliniklerine çeşitli yakınmalar ile başvuran ve dışlanma kriterlerine sahip olmayan 59 sağlıklı çocuk dahil edildi. Anamnezleri alınıp fizik muayeneleri, antropometrik ve kan basıncı ölçümleri yapılan olguların, poliklinikte hekimleri tarafından istenen kan tetkikleri ile aynı kan alma işlemi esnasında 2 ml serum örneği alınarak, irisin düzeyi çalışılmak üzere, hastanemiz ELİSA laboratuvarında özel kitlerde çalışılacak şekilde ayrıldı. Obez olgularda abdomen ultrasonografisi yöntemi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) varlığı araştırıldı. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III'ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri kabul edilerek tüm veriler sağlıklı, obez ve metabolik sendrom olarak üç grup arasında değerlendirildi.

Bulgular: Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, sağlıklı gruba göre daha yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). Metabolik sendromlu olguların vücut ağırlığı, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri, metabolik sendromu olmayan obez olgulara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,05$). Tüm obez hastaların 79'unda (%55,6) NAFLD vardı ancak metabolik sendrom eşlik eden ve etmeyen hastalar arasında NAFLD varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). NAFLD saptanan obez hastaların AST, ALT, TG düzeyleri ile HOMA-IR skorları, NAFLD bulunmayanlara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,05$). Ortanca irisin düzeyi metabolik sendromu olmayan obez grupta 2,4 µg/ml (0,7-4,11 µg/ml) olup, metabolik sendromlu gruptan (1,5 µg/ml) ve sağlıklı gruptan (1,38 µg/ml) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Serum irisin düzeyleri ile HOMA-IR skoru, trigliserit düzeyi ve düzenli egzersiz alışkanlığı arasında negatif korelasyon bulunurken, insülin direnci varlığı ile ilişkili fizik muayene bulgusu varlığı ile pozitif korelasyon saptandı fakat bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Metabolik sendromu olan ve olmayan obez çocuklarda serum irisin düzeyleri sağlıklı çocuklara kıyasla daha yüksek bulundu, ancak metabolik sendrom parametreleri ile irisin arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. NAFLD'si olan ve olmayan hastalar arasında AST, ALT, TG düzeyleri ve HOMA-IR skorları açısından anlamlı fark saptanırken, irisin düzeyleri arasında fark yoktu. Obezlerde saptanan yüksek serum irisin düzeylerinin, bu hastalarda yağ kitlesinin artması ve buna sekonder koruyucu bir mekanizma ile kas dokuda FNDC5 gen ekspresyonunun artışı, kahverengi yağ hücrelerine dönüşüm ve termogenezin indüklenmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. İrisinin çocukluk yaş grubunda, obezite, metabolik sendrom ve NAFLD ile ilişkisi ve tanı ve tedavide kullanılabilirliğinin ortaya konulabilmesi için daha uzun izlem süreli ve daha büyük grupları kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: obezite, metabolik sendrom, non-alkolik karaciğer hastalığı, irisin, çocuk.

İNGİLİZCE ÖZET

THE RELATIONSHIP OF IRISIN LEVELS IN CHILDREN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME, NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, GLUCOSE AND LIPID METABOLISM

Aim: In this study, we aimed to determine the relationship between serum irisin levels, anthropometric measurements, metabolic and biochemical parameters, presence of hepatosteatosi, daily calorie intake and physical activity in children with obesity and metabolic syndrome.

Materials and methods: In this study, 101 obese and 41 children with metabolic syndrome who were followed in Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic in Izmir SBU Dr. Behçet Uz Children's Disease and Surgery Training and Research Hospital and 59 healthy children who applied to our polyclinic with various complaints and did not have the exclusion criteria, were included. Medical examinations, anthropometric and blood pressure measurements of the patients were performed and the blood tests required by their physicians in the outpatient clinic were taken and 2 ml of serum samples were separated for irisin levels to be studied in the ELISA laboratory. The presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by abdominal ultrasonography was investigated in obese patients. Diagnostic criteria for metabolic syndrome modified by Cook and friends of NCEP-ATP III was accepted for diagnosis and all data were evaluated among three groups as healthy, obese and metabolic syndrome.

Results: The body weight and body mass index of metabolic syndrome and other obese subjects were higher than the healthy group ($p<0,05$). The body weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure measurements of the patients with metabolic syndrome were higher than the obese patients without metabolic syndrome ($p<0,05$). NAFLD was present in 79 (55.6%) patients with obese and metabolic syndrome, but no significant difference was found between the two groups in terms of NAFLD ($p>0,05$). AST, ALT, TG levels and HOMA-IR scores of obese patients with NAFLD were higher than those without NAFLD ($p<0,05$). The median irisin level was 2,4 µg/ml (0,7-4,11 µg/ml) in the obese group and it was higher than the metabolic syndrome group (1,5 µg/ml) and the healthy group (1,38 µg/ml) ($p<0,05$). While there was a negative correlation between serum irisin levels and HOMA-IR score, triglyceride level and regular exercise habits, there was a positive correlation with the presence of physical examination findings related to the presence of insulin resistance, but these results were not considered statistically significant ($p>0,05$).

Conclusion: Serum irisin levels were found to be higher in children with metabolic syndrome and in other obese children than in healthy children, but there was no significant relationship between metabolic syndrome parameters and irisin. AST, ALT, TG levels and HOMA-IR scores were significantly different between patients with and without NAFLD and there was no difference between irisin levels. High levels of serum irisin in obese patients were thought to be associated with increased fat mass in these patients and an increase in FNDC5 gene expression in muscle tissue with a secondary protective mechanism, conversion to brown fat cells and induction of thermogenesis. In order to determine the relationship between iris and obesity, metabolic syndrome and NAFLD in childhood, it is necessary to carry out studies with longer follow-up periods and larger groups.

KEY WORDS: obesity, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, irisin, children.

KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

NAFLD: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

IDF: International Diabetes Federation

PKOS: Polikistik Over Sendromu

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

GÖR: Gastroözofageal Reflü

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

TG: Trigliserit

CRP: C-reaktif Protein

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

PNPLA3: Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

TSH: Tirotropin Stimüle Edici Hormon

UCP: Uncoupling Protein

ATP: Adenozin Trifosfat

FNDC5: Fibronektin Tip III Domain 5

GLUT: Glukoz Transporter

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

AMPK: AMP-Aktive Protein Kinaz

PI3K: Fosfoinozitud 3-Kinaz

FOXO1: Forkhead Box Protein O1

PEPCK: Fosfoenolpiruvat Karboksikinaz

G6Paz: Glukoz-6-fosfataz

NO: Nitrik Oksit

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

PGC1a: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivatör 1 a

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 2. Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendromun IDF tanımı

Tablo 3. NCEP-ATP III 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 4. NCEP-ATP III'ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 5. NCEP-ATP III'ün de Ferranti ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 6. NCEP-ATP III'ün Cruz ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 7. NCEP-ATP III'ün Ford ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 8. Çocuklarda hepatosteatoz nedenleri

Tablo 9. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının USG ile değerlendirilmesi

Tablo 10. İrisin kitinin içeriği

Tablo 11. Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Tablo 12. Çalışmaya alınan olguların demografik, klinik ve antropometrik verileri

Tablo 13. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların klinik özelliklerinin dağılımı

Tablo 14. Metabolik sendromlu, obez ve sağlıklı grupların demografik ve antropometrik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 16. Metabolik sendromlu, obez ve sağlıklı grupların laboratuvar verilerinin incelenmesi

Tablo 17. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda hepatosteatoz varlığının, hastaların demografik ve klinik verileri ile ilişkisi

Tablo 18. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda hepatosteatoz varlığının, hastaların kalori alımı ve laboratuvar verileri ile ilişkisi

Tablo 19. Hepatosteatoz olan ve olmayan hasta gruplarının açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, AST, ALT, TG, HDL ve irisin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 20. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların irisin düzeylerinin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 21. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların vücut kitle indeksi, günlük kalori alımı, HOMA-IR skorları, trigliserit ve HDL düzeylerinin irisin düzeyleri ile korelasyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metabolik sendrom patogenezi; tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların artmış riski için öngörülen mekanizmalar

Şekil 2. İrisinin etki mekanizması

Şekil 3. Mitokondriyal enerji düzenlenmesi ve UCP'lerin rolü

Şekil 4. İrisinin moleküler yapısı

Şekil 5. İrisin metabolizma üzerinde etkileri

Şekil 6. İrisin salınımını etkileyen faktörler

Şekil 7. DSÖ 5-19 yaş arası çocuk büyüme eğrileri

Şekil 8. İrisin dilüsyon standart eğrisi

Şekil 9. Metabolik sendromlu, obez ve sağlıklı olgularda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 10. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların insülin, HOMA-IR, trigliserit, HDL ve irisin değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 11. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez hastalarda hepatosteatoz varlığı ile transaminaz düzeyleri arasındaki ilişki

1.GİRİŞ

Günümüzde obezite, çocuk ve adolesan yaş grubunun en sık görülen kronik hastalıklarından biri olup önemli bir sağlık problemidir. Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla beraber bütün dünyada artan bir prevalansa sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolik sendrom gibi sonuçları ile birlikte erişkin döneme de yansıyan ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 verilerine göre; 5 yaşın altında tahmini 41 milyon çocuk ve 5-19 yaş arasında 340 milyondan fazla çocuk ve ergen fazla kilolu veya obezdir. Bu oran 1975 verileri ile kıyaslandığında %4'ten 2016'da %18'e yükselmiştir. Artış hem erkekler hem de kızlar arasında benzer şekilde gerçekleşmiş olup, 2016'da kızların %18'i ve erkeklerin %19'u fazla kilolu sınıfına dahil olmuştur (1).

Bu yaş grubundaki obezite sıklığı giderek artmakta olup etiyolojide sıklıkla kalori alımı ve kullanımı arasındaki denge bozukluğu sorumlu olsa da genetik faktörler, çevresel faktörler, günlük aktivite yetersizliği, beslenme alışkanlıkları ve hormonal faktörler de suçlanmaktadır. Fazla kiloluluk ve obezite kronik hastalıkların artmasına ve yaşam süresinin kısılmasına neden olmakta, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Ülkemizde okul çağındaki çocuklarda obezite prevalansını ve prevalansı etkileyen faktörleri araştıran geniş çaplı çalışmalar yetersiz olmakla birlikte; Türkiye'de çocukluk ve adolesan çağda obezite üzerine yapılmış toplam 76 makalenin incelenmesiyle oluşan bir derlemede çocukluk çağı obezite prevalansının, 1990-1995 ile 2011-2015 yılları arası veriler kıyaslandığında, 11,6 kat artışla %0.6'dan %7.3'e yükseldiği görülmüştür (2). Prevalansın her iki cinsiyette arttığı fakat, erkeklerde bu artışın daha belirgin olduğu görülmüştür. Ülkemizde de çocukluk çağı obezitesi ile mücadelenin önemi, konuyla ilgili ulusal sağlık politikalarına ilişkin yayınlarda yer almaktadır.

Günümüzde obezite beraberinde getirdiği sorunlar nedeniyle tek bir hastalık olarak kabul edilmemelidir. Çocukluk çağında başlayan obezite, beraberinde gelişen insülin direnci nedeniyle tip 2 diyabetin, eşlik eden hiperlipidemi ve hipertansiyon ile beraber metabolik sendromun gelişmesine yol açarak yetişkin çağda kardiyovasküler hastalıklar dahil birçok komorbiditeye zemin hazırlamaktadır. Obezite prevalansındaki artış nedeniyle, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), pediatrik yaş grubunda kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Yapılan

çalışmalarda obezite ve metabolik sendrom nedeni ile izlenen olgularda hepatosteatoz, daha nadir olarak steatohepatit (NASH) ve siroz sıklığında artış saptanmıştır (3, 4, 5).

İnsan vucudunda hem yağ dokusu hem de iskelet kası, hormon salgılayan endokrin organlar olarak tanımlanmış olup, buradan salgılanan adipokinler ve myokinlerin obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler hastalıklar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. İrisin, obezite patofizyolojisinde ve glukoz metabolizmasının dzenlenmesinde yeri olduğu öne sürülen yeni bir miyokindir (6, 7, 8). Çoğunlukla iskelet kasından salgılanan irisin, kahverengi adipositlerin uyarımı yoluyla termogenez, enerji harcanması ve glukoz metabolizması üzerine etki etmektedir.

Son çalışmalar irisinin yetişkinlerde T2DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (9, 10). Metabolik sendrom sıklığı ile kan irisin seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11, 12). Pediyatrik yaş grubunda irisin ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır.

Obezite ile ilişkili yapılan çalışmalarda irisin düzeyleriyle ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, bazı çalışmalarda irisin düzeyleri ve vucut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif bir ilişki bulunduğu görölmüştür (13, 14). Bununla birlikte herhangi bir korelasyonun bulunmadığını (15, 16) veya negatif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (17, 18).

Vucut kitle indeksi dışında günlük fiziksel aktivite ve diyet içeriği gibi hayat tarzı değişikliklerinin kan irisin seviyesi üzerine etkisi olduğuna yönelik çalışmalar da mevcut olmakla beraber potansiyel etkiler henüz tam aydınlatılamamıştır (19, 20).

Bu çalışmada, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan veya olmayan, obez ve metabolik sendromlu çocuklarda, serum irisin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığı, irisin düzeylerinin antropometrik ölçümler, glukoz metabolizması, metabolik ve biyokimyasal parametreler, hepatosteatoz varlığı, günlük kalori alımı ve fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilecek verilerin, tedaviye yönelik yapılabilecek çalışmalara ışık tutabileceği konusu diğer amacımızı oluşturmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanım

Obeziteyi tanımlarken yaygın olarak DSÖ obezite sınıflandırması esas alınmakta, VKİ ile yaş ve cinsiyet göre belirlenen VKİ percentil değerleri kullanılmaktadır (21). VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kilogram cinsinden), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine ($VKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir.

Pediyatrik endokrin topluluğu (PES) 2017 kılavuzuna göre, 2 yaş üstü çocuk olgularda VKİ ≥ 85 ve < 95 percentil olması fazla kiloluluk, ≥ 95 percentil olması obezite olarak tanımlanmaktadır. İki yaş altı çocuklar için VKİ değerlendirmesi yapılması önerilmemektedir (22).

2.1.2. Epidemiyoloji

144 ülkenin toplam 450 ulusal temsili kesitsel anket sonucuna göre, 2010 yılında, 43 milyon çocuğun kilolu veya obez olduğu, 92 milyon çocuğun ise risk altında olduğu görülmüştür. 2016 DSÖ verilerine göre ise, 5 yaş altı çocukların 41 milyonunun, 5-19 yaş çocuk ve ergen popülasyonunun ise 340 milyonunun obez veya fazla kilolu olduğu görülmüştür. Bu oran 1975 yılında %4 ve 2010 yılında %6,7 iken, 2016 yılında %18 olarak karşımıza çıkmıştır (1).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (The National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES) sonuçlarına göre 1988–1994 ve 2003–2004 dönemi arasında 2-5 yaş grubu için fazla kilolu olma sıklığı %7,2'den %13,9'a yükselmiştir (23). Verilerden de anlaşılacağı gibi obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için anaokulu döneminde bile önemli bir halk sağlığı sorunu olma özelliğini korumaktadır. Çocukluk çağı obezitesi, aile öyküsü varlığına ve obezitenin ciddiyetine bağlı olarak yetişkinlikte devam etmekte ve birçok komorbiditeyi beraberinde getirmektedir.

Ülkemizde çocuklarda obezite prevalansını ve obeziteyi etkileyen faktörleri araştıran yeterli sayıda, geniş çaplı ve güvenilir çalışma olmasa da çeşitli illerde yapılan çalışmalarda okul çağındaki çocuklarda, fazla tartılı çocuk prevalansının %4-13 arası, obez çocuk prevalansının ise %9-27 arası olduğu bildirilmektedir (24, 25). Muğla'da 2003-2004 yılları arasında Merkez İlçe'de 11 ilköğretim okulunda kayıtlı 278 anaokulu öğrencisi üzerinde yapılan araştırmada, fazla kilolu çocuk prevalansının %10,4, obezite prevalansının ise %11,1 olduğu bildirilmektedir (26). Bu sonuçlar, ülkemizde de tüm

dünyada olduğu gibi okul öncesi dönemdeki çocuklarda obezitenin önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir.

2.1.3. Patofizyoloji

Obezite, multifaktöriyel kökenli olup hem genetik hem de çevresel faktörlerin enerji metabolizması ve yağ dokusu üzerindeki etkilerinin bir bileşenidir. Aile öyküsü varlığı, çocuklarda obezite gelişim riskini arttırmaktadır. Bunun yanında ikizler ile yapılan çalışmalarda, farklı ortamlarda yetişen ikizlerde belirgin VKİ farkı olmaması, genetik etkiyi göstermektedir (27, 28). Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etmenlerin de varlığı ile obezite oluşumu kolaylaşmaktadır.

Çocukluk çağında obezitenin gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri içerisinde; aktivite yetersizliği, uzun süreli televizyon seyretme ya da bilgisayar kullanma gibi hareketsiz aktivitelerin yoğunluğu, kompleks karbonhidrat ve lifli besin alımının azalması, yağlı ve kalorili yiyecek ve içeceklerle beslenme alışkanlığının artması yer almaktadır.

Obezitenin gelişmesinde dikkat çeken faktörlerden bir diğeri, yaşamın ilk yıllarından itibaren var olan beslenme şeklidir. Yapılan çalışmalarda, obezite görülme sıklığının anne sütü ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranlarda olduğu, anne sütü verme süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanlarının obezite oluşumunu etkilediği bildirilmektedir (29, 30).

Fiziksel aktivite yetersizliği de insülin direnci, obezite ve metabolik sendroma yatkınlık yaratan bir diğer önemli etkidir. Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkili bir şekilde uygulanması insülin direnci gelişimini ve ilerlemesini yavaşlatabilir (31, 32). Diyet ve fiziksel aktivitede artış insülin direnci, dislipidemi ve glukoz toleransına olumlu etkiler sağlarken, kardiyovasküler komplikasyonların da kontrol altına alınmasını kolaylaştırır (33).

2.2. METABOLİK SENDROM

2.2.1. Tanım

Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyak ve metabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize klinik bir tablodur (34, 35).

İlk kez Reaven tarafından 1988’de tanımlanan bu sendrom aynı zamanda Sendrom X, İnsülin Rezistans Sendromu, Reaven Sendromu olarak da adlandırılmıştır. İlk tanımlandığında hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi birkaç risk faktörünü içerdiği düşünülen bu hastalığın artmış

kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı ve temelde yatan problemin insülin direnci olduğu ve birçok metabolik değişikliğe yol açtığına da anlaşılmasıyla “Metabolik Sendrom” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (36).

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır.

İnsülin direnci, insülin aracılı hücrel etkilere karşı azalmış doku yanıtı olarak tanımlanır. Genel olarak kullanılan insülin direnci terimi, fizyolojik insülin seviyelerine cevap olarak hücreye glukoz alımının azalması ve bu durumun glukoz ve insülin metabolizması üzerindeki etkilerini ifade eder (37). İnsülin direnci sıklıkla obezite ile ilişkili olmakla birlikte, tüm obez hastalar insülin direncine sahip değildir veya insülin direnci saptanan hastaların tümü obez olmayabilir.

Günümüzde insülin direncini belirlemede güvenilir yöntem olarak HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) kullanılmakta olup açlık kan şekeri (mg/dl) ve açlık insülin (IU/ml) değeri çarpımının 405’e bölünmesi ile elde edilmektedir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda, The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) ve The International Diabetes Federation (IDF) tarafından HOMA-IR için farklı değerler önerilmektedir (38). 2015 yılında yayınlanan Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Uzlaşısı Raporu’nda, HOMA-IR için prepubertal dönemde 2,5 ve pubertal dönemde 3,16’nın üzeri değerler insülin direnci açısından anlamlı kabul edilmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk yaş grubunda metabolik sendrom ile ilgili hiçbir resmi tanımlama geliştirilememekle beraber, obezite sıklığındaki artış nedeni ile ilerideki komplikasyonları ön görmek ve metabolik sendromlu olguları komplike olmamış obez vakalardan ayırt etmek için net bir tanımlama gereksinimi duyulmaktadır. Bu konuda dünya çapında çeşitli organizasyonlara ait tanımlamalar mevcut olmakla beraber tanı kriterlerinin içeriğine göre metabolik sendrom prevalansı farklılık gösterebilmektedir.

Erişkinlere kıyasla daha az görülmesine karşın, çocuk ve adolesanlarda tüm dünyada artan obezite sıklığına paralel olarak metabolik sendrom prevalansında da artış olmaktadır.

2003 yılından beri yayınlanan 378 çalışmanın gözden geçirilmesi sonucu 85’inin dahil edildiği bir inceleme sonucunda, 2013 yılı verileri olarak tüm çocuk popülasyonunda ortalama metabolik

sendrom prevalansı %3,3 (%0-19,2), fazla kilolu çocuklarda %11,9 (%2,8-29,3) ve obez çocuklarda %29,2 (%10-66) olarak belirlenmiştir (39).

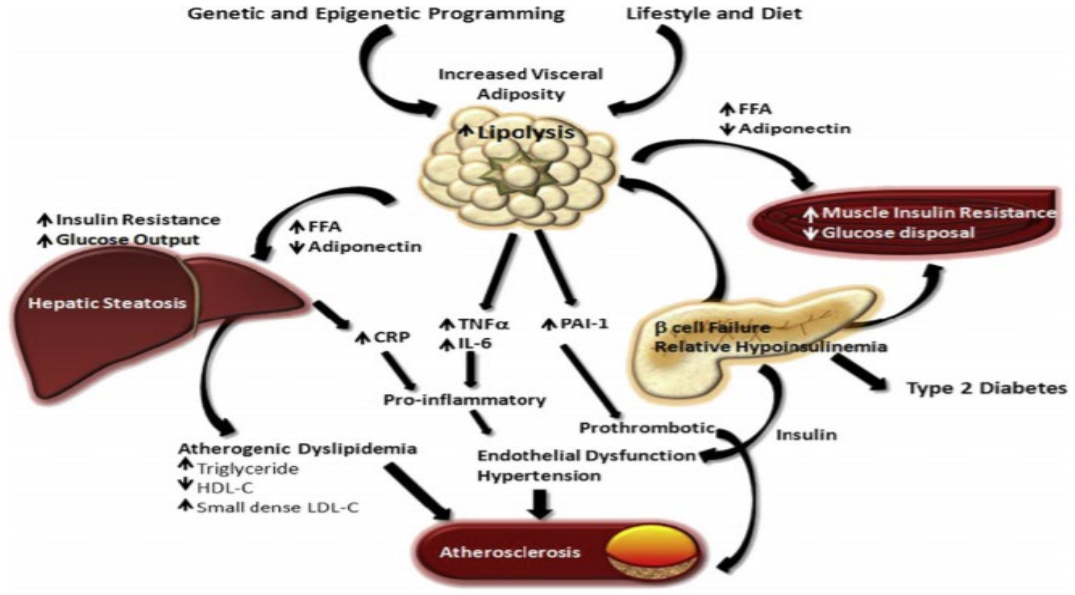
Ankara’da yaşları 10 ile 17 arası değişen 1385 öğrenci üzerinde yapılan bir çalışmada, fazla kilolu veya obez çocuk oranı %4,9, metabolik sendromlu çocuk oranı %2,2, obez çocuk oranı ise %21,1 olarak belirlenmiştir. NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bu çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklardaki metabolik sendrom oranının, normal kilolulara göre 10 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (40).

2.2.3. Patofizyoloji

Metabolik sendromun patofizyolojik temeli henüz net olarak açıklanamamakla beraber, insülin direncinin genetik predispozisyonda önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir. Obezite ortamında karaciğerde, adipositlerde, iskelet kasları ve pankreasta serbest yağ asitlerinin birikmesinin bozulmuş insülin sinyalizasyonuna ve ardından insülin direncine yol açtığı öne sürülmektedir (41). Metabolik sendromun bileşenlerini oluşturan dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve obezitenin temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir.

İnsülin, karaciğer, yağ, kas ve kan damarları da dahil olmak üzere vücudun çeşitli dokularındaki reseptörlerine bağlanıp birçok yönde etki gösterir (Şekil 1). Pankreas β hücreleri tarafından salgılanan insülin, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak kan glukoz dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur. İnsülin direnci varlığında, hepatik glukoz üretiminin baskılanması engellenir ve anormal glukoz homeostazı oluşur. Bunun yanında, hepatik lipogenezi uyaran insülin etkisi ile serbest yağ asitleri ve trigliseritler dolaşımda serbest kalır. Bu durum dislipidemi ve ektopik adipoz doku artışı ile sonuçlanır (42).

Şekil 1. Metabolik sendrom patogenezi; tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların artmış riski için öngörülen mekanizmalar (43)



Metabolik sendromla ilişkili tablolar arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu (PKOS), obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), kolelitiazis, gastroözofageal reflü (GÖR), depresyon ve astım da sayılabilir. Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, hepatik transaminaz yüksekliği, hiperürisemi, mikroalbüminürinin yanında, C-reaktif protein (CRP) ve plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1) yüksekliği de metabolik sendromun laboratuvar bulguları arasında yer alır.

2.2.4. Tanı Kriterleri

Çocukluk dönemi ve adolesan dönem için metabolik sendrom tanımları yetişkinler için kullanılan tanımlardan daha çeşitlidir. Çocuk popülasyonunda yapılan ilk araştırmalar adolesan yaş grubuna odaklanmıştır (44-47). Aynı veri tabanını kullanan araştırmacılar bile (NCEP-ATP III) %4,2 (45) ile %9,2 (46) arasında değişen, iki kattan fazla farklılık gösteren prevalans tahminlerine sahiptir. Bugüne kadar, pediyatrik popülasyonlarda metabolik sendromun tanımlanıp tanımlanamayacağı ve tanımlanırsa hangi kriterlerin kullanılacağı konusunda açık bir fikir birliği yoktur.

Metabolik sendrom, 1998 yılında DSÖ, 2001 yılında NCEP-ATP III tarafından tanımlanmıştır. Son olarak IDF, 2007'de uluslararası bir uzman grubunu bir araya getirip, bir konsensus tanımı geliştirmiştir (35).

2.2.4.1. Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri (WHO-1998)

Dünya Sağlık Örgütü, insülin direncinin metabolik sendrom için altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulayarak, tanı için insülin direnci bulgusunu şart koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı insülin direncine ilişkin bulguya ek olarak en az iki risk faktörünün varlığı ile konulur. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve mikroalbuminüri yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, metabolik sendrom teriminin, sendrom tanı kriterlerini karşılayan T2DM tanılı hastalar için kullanılmasına izin vermiştir (48) (Tablo 1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

İnsülin direnci;

- Diabetes mellitus (Açlık kan şekeri >126 mg/dl, oral glukoz tolerans testinde 2. saatte kan glukozu >200 mg/dl) veya
- Bozulmuş glukoz toleransı (Oral glukoz tolerans testinde 2. saatte kan glukozu 140-199 mg/dl) veya
- Bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan glukozu 100-125 mg/dl) ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel-kalça oranının erkekte $>0,9$, kadında $>0,85$ olması)
- İdrarda albümin atılımının ≥ 20 µg/dk veya albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması

2.2.4.2. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF-2007) Tanı Kriterleri

Uluslararası Diyabet Federasyonu, pediatrik metabolik sendromun, erişkin IDF tanımına dayalı olmasını, ancak sadece 10 yaş ve üstü çocuklar için uygulanmasını ve 10 ile 16 yaş arasındakilerde abdominal obeziteyi tanımlamak için, bel çevresi 90. persentilinin veya erişkin değerlerinin (hangisi daha düşükse) kullanılmasını önermiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 16 yaş ve üstü olgular için yetişkin kriterlerinin geçerli olduğunu belirtmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendromun IDF tanımı (35)

Yaş grubu	Bel çevresi	Trigliserit	HDL	Kan basıncı	Açlık kan şekeri
6-10	≥90 persentil				
10-16	≥90 persentil veya düşükse erişkin ayırım değerleri	≥150 mg/dl üzeri	<40 mg/dl	Sistolik kan basıncı >130mm Hg veya diastolik kan basıncı ≥85mm Hg	≥100 mg/dl veya Tip2 DM*
16 yaş üzeri (erişkin kriterleri)	Irka göre değişmekle beraber, erkeklerde ≥94cm, kadınlarda ≥80cm	≥150 mg/dl üzeri veya trigliserit yüksekliği nedeniyle tedavi görme	Erkeklerde <40 mg/dl) ve kadınlarda <50 mg/dl, veya HDL düşüklüğü için özel tedavi görme	Sistolik kan basıncı ≥130 mm Hg veya diastolik kan basıncı ≥85 mm Hg veya daha önceden teşhis edilmiş olan hipertansiyon	≥100 mg/dl veya Tip2 DM*

*Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl ise ve diyabet olmadığı biliniyorsa, oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır.

2.2.4.3. The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 2001 Tanı Kriterleri

NCEP-ATP III tanımı, en sık kullanılan metabolik sendrom ölçütlerinden biridir. Hiperglisemi, insülin direnci, viseral obezite, aterosjenik dislipidemi ve hipertansiyonun temel özelliklerini içerir. Hekimler tarafından kolayca saptanabilen ölçümleri ve laboratuvar sonuçları sayesinde klinik ve epidemiyolojik olarak kullanımı kolaydır. Hatırlanması nispeten basit olan bu kriterlerin herhangi birinin varlığı şart görülmemekle birlikte, 5 kriterin 3'ünün karşılanması gerekmektedir (47) (Tablo 3).

Tablo 3. NCEP-ATP III 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3'ü: • Abdominal obezite Erkek >102 cm, Kadın >88 cm • Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl (≥ 1,69 mmol/l) • Düşük HDL düzeyi Erkek <40 mg/dl (1,04 mmol/l) Kadın <50 mg/dl (<1,29 mmol/l) • Artmış kan basıncı Sistolik ≥ 130 mmHg veya Diyastolik ≥ 85 mmHg • Artmış açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

Metabolik sendrom prevalansı dünya çapında çocukluk ve adolesan dönemde artış göstermesine rağmen tanı için belirlenmiş standart kriterler yoktur. Bu nedenle NCEP-ATP III kriterleri farklı araştırmacılar tarafından çocuk ve adolesanlar için modifiye edilerek kullanılmaktadır. Bu kriterler Tablo 4, 5, 6 ve 7’de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4. NCEP-ATP III’ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)
- Bel çevresi ≥ 90 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Trigliserit ≥ 110 mg/dl
- HDL ≤ 40 mg/dl
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)

Tablo 5. NCEP-ATP III’ün de Ferranti ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)
- Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Trigliserit ≥ 100 mg/dl ($\geq 1,1$ mmol/l)
- HDL <50 mg/dl ($<1,3$ mmol/l)
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)

Tablo 6. NCEP-ATP III’ün Cruz ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Bozulmuş açlık glukozu (ADA kriterlerine göre)
- Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Trigliserit ≥ 90 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- HDL <10 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)

Tablo 7. NCEP-ATP III'ün Ford ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3'ü:

- Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l)
- Bel çevresi ≥ 90 persantil
- Trigliserit ≥ 110 mg/dl
- HDL ≤ 40 mg/dl
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre NHBPEP)

Yaşa ve cinsiyete özgü belirlenmiş tutarlı değer aralıkları, anlaşılabilirliği, ölçüm ve kullanım kolaylığı açısından NCEP-ATP III'ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanılmıştır (Tablo 4).

Yeni tanımlamalarda çocuk ve adolesan yaş grubundaki gelişimsel değişiklikler nedeni ile belirli yaş gruplarına ayırım zorunlu kılınmaktadır. 6 yaş altı çocuklar obeziteyle ilgili yetersiz veri olması nedeniyle tanımlama dışında bırakılmıştır (49). Diğer yandan IDF, 10 yaşın altında metabolik sendrom tanısı konmaması gerektiğini fakat bu yaş grubunda abdominal obezite açısından gerekli yaşam tarzı değişiklikleri ve ileriye yönelik komplikasyonlarla ilgili gerekli bilgilendirmeyi güçlü bir şekilde önermektedir.

2.3. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.3.1. Tanım

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer parankiminde enfeksiyon, ilaç veya otoimmün bir süreç ile ilişkili olmayan aşırı yağ birikimi ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Rastlantısal karaciğer enzim yüksekliğinin en sık nedeni olan bu hastalık, basit hepatosteatozdan, non-alkolik steatohepatite (NASH) kadar geniş bir yelpazede görülebilen, siroz ve hepatik karsinomaya kadar ilerleyebilen bir klinik durumdur (50).

Fizyolojik olarak, karaciğer ağırlığının %5'i trigliseritler, yağ asitleri, fosfolipitler, kolesterol ve kolesterol esterlerini içeren lipitlerden oluşur. Hepatosteatozda lipit içeriği %5'ten fazladır ve steatoza bir inflamatuvar süreç eşlik ediyorsa bu durum steatohepatit olarak adlandırılır.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, artan obezite sıklığından ötürü, pediatrik popülasyonda en yaygın kronik karaciğer hastalıklarından biri olarak görülmektedir (51). NAFLD birçok ülkede yetişkinlerde karaciğer nakli nedenlerinde ikinci sırada olup, önümüzdeki on yılda en yaygın endikasyonlardan biri olarak rastlanacağı tahmin edilmektedir (52).

2.3.2. Epidemiyoloji

Dünyada obez ve metabolik sendromlu çocuklarda, hepatosteatoz prevalansını gösteren geniş çaplı güvenilir çalışmalar mevcut değildir. Tanı yöntemi tercihiyle ilgili olarak değişmekle birlikte, pediatrik popülasyonda NAFLD'nin prevalansının %3-12 arasında olduğu ancak bu oranın obez olgularda %70-80'e yükseldiği tahmin edilmektedir (53).

Schwimmer JB. ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı bir çalışmada (54) ırk ve etnisiteye göre dünya çapındaki NAFLD prevalansları; Asya ırkında %10,2, siyah ırkta %1,5, hispanik ırkta %11,8 ve beyaz ırkta %8,6 olarak saptanmıştır. Almanya, Avusturya ve İsviçre'deki 111 özel pediatrik obezite merkezinde takip edilen 16.390 aşırı kilolu ve obez çocuğun dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada, NAFLD sıklığı erkeklerde daha sık görülmekle birlikte %11 (erkek %14,4, kız %7,4) olarak saptanmıştır (55). Bu çalışmada obez grupta %9,5, morbid obezlerde %17 oranında NAFLD olduğu, ayrıca 12 yaş üzeri gruptaki prevalansın, 12 yaş altı olanlara oranla daha yüksek olduğu (sırasıyla %8 ve %12) görülmüştür. Ülkemizde yapılan sınırlı sayıda çalışmada obez olgulardaki NAFLD sıklığı %11-48 arasında değişmekle beraber, metabolik sendromlu olgularda bu oran %70'e kadar çıkmaktadır (56-58).

2.3.3. Histopatoloji

Çoğu durumda NAFLD' nin histolojik özellikleri çocukluk çağında sık rastlanmayan alkolle indüklenen karaciğer hastalığından ayırt edilemez. Bu nedenle patolojik etiolojide alkol kullanımını dışlamak için klinisyene güvenmelidir. Tanı amaçlı olarak NAFLD, basit hepatosteatoz (özellikle nonspesifik inflamasyonu olan veya olmayan makroveziküler steatoz) ve NASH olarak ikiye ayrılır.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığındaki steatoz tipik olarak makroveziküler olmakla beraber, makro ve mikro vaküollerden oluşan bir steatoz görünümü saptanabilir. Karakteristik köpüklü sitoplazmik görünüme sahip olan gerçek makroveziküler steatoz, tekli hepatositlerde veya küçük yamalar içinde görülebilir, ancak asla yayılım göstermez (59). Hastalık seyrinin başlangıcında, steatoz bölge 3'te en belirgindir, ancak hastalığın ilerlemesi ile birlikte steatoz hepatik asinüsler boyunca eşit olarak veya düzensiz şekilde yayılabilir.

Non-alkolik steatohepatitin histolojik özellikleri makroveziküler steatoz, hepatositlerin balonlanma dejenerasyonu, dağınık inflamasyon, apoptotik cisimler ve Mallory benzeri cisimlerdir. Erken evrelerde, histolojik değişiklikler, sıklıkla asiner 3 bölgesinde olmak üzere ciddi değişikliklerle belirgin bir dağılım gösterir. Steatohepatitin özellikleri her biyopside eşdeğer oranlarda mevcut değildir ve bu nedenle biyopsi tek başına tanısal değildir. Bu durum tanıyı zaman zaman zorlaştırır.

Doğumsal karaciğer hastalıklarının karmaşıklığı ve geniş spektrumlu histopatolojik bulgulardan ötürü, NAFLD' nin şiddetini değerlendirmede patoloğlara yardımcı olmak için skorlama sistemleri tasarlanmıştır (60).

2.3.4. Patofizyoloji

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direnci ile ilişkili olarak hepatositlerde yağ birikimi ve lipit peroksidasyonunun artmasının yanında, yağ birikimi sonrası oksidatif stres ve anormal sitokin sentezi ile karakterize “iki vuruş” hipotezi kabul görmektedir (61). Diğer yandan mevcut kanıtlar, süreçte birçok yolağın etken olabileceğini göstermektedir. Bu yolaklar lipotoksisite, bağırsak disbiyozu, endoplazmik retikulum stresi ve benzeri süreçleri içerir (62).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişimi ve prognozunda, çevresel etkenlerin yanında genetik faktörler de etkilidir. Yeni saptanmış bir gen olan PNPLA3, aşırı beslenme, yağ birikimi, hepatik hasar ve inflamasyonda artışa bağı olarak NAFLD ile ilişkilendirilmiştir (63).

Çocukluk yaş grubunda hepatosteatoz, beslenme bozuklukları, genetik ve metabolizma hastalıkları, zehirlenmeler, ilaç kullanımı gibi çeşitli klinik durumlarla birlikte görülebilir. Son çalışmalar hepatosteatozu, çocuklarda ve gençlerde tarif edilen metabolik sendromun hepatik bir belirtisi olarak tanımlamaktadır.

2.3.5.Klinik

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan çocuklar genellikle asemptomatiktir. En sık görülen semptomlar sağ hipokondriyal bölgede ağrı ve halsizlik olmakla beraber çocuklarda görülebilen diğer nadir semptomlar depresyon, konsantrasyon eksikliği, bulantı, ishal, karın şişliğidir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya NASH olan çocukların çoğu, abdominal adipoz doku fazlalığı ile birlikte fazla kilolu veya obezdir (4). Hepatomegali olguların çoğunda mevcuttur, bunun yanında kronik karaciğer hastalığının belirtileri ve semptomları (asit, özofagus varisleri) oldukça nadirdir.

2.3.6.Tanı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında biyokimyasal parametreler (aminotransferazlar), çeşitli görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, manyetik rezonans spektroskopisi) ve eşlik edebilecek diğer metabolik komplikasyonları belirlemek için açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, trigliserit (TG), total kolesterol, düşük dansiteli

lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve HbA1C gibi serum belirteçleri kullanılmaktadır.

Her ne kadar NAFLD, çocuklarda ve ergenlerde transaminaz yüksekliğinin en yaygın nedeni olsa da artmış olan alanin aminotransferaz (ALT), rutinde kullanılan eşik değerlerinde hastalık varlığının ve/veya şiddetinin duyarlı bir belirteci değildir (64). Tanıda AST ve ALT düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir, çünkü artmış AST/ALT oranı fibrotik NASH gibi ilerleyici ve daha şiddetli bir durumu yansıtabilir.

Dislipidemi, NAFLD'li çocukların çoğunda, trigliserit yüksekliği ve/veya düşük HDL kolesterol şeklinde görülebilir. Fakat NAFLD tanısının koyulabilmesi için, kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer tüm nedenlerin dışlanması gerekmektedir (50) (Tablo 8).

Tablo 8. Çocuklarda hepatosteatoz nedenleri

Beslenme bozuklukları	• Obezite • Malnutrisyon • Kwashiorkor • Esansiyel yağ asidi eksiklikleri • Çinko eksikliği
İntoksikasyonlar	• Karbon tetraklorür • Organik fosfatlar • Alkol
İlaçlar	• Glukokortikoidler • Östrojen • Tetrasiklin • Metotreksat • Fosfor • Valproik asit • Aspirin • Asetaminofen • A vitamini • Asparaginaz
Metabolik Hastalıklar	• Genetik bozukluklar • Galaktozemi • Fruktöz intoleransı • Glikoneogenez • Tirozinemi • Homosistinüri • Nieman-pick • Refsum hastalığı • Kistik fibrozis • Diabetes mellitus

Diğer nedenler	• Reye sendromu • HCV enfeksiyonu • Total parenteral nutrisyon • Gebelik
----------------	---

Konvansiyonel ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) taraması karaciğerin orta ve şiddetli yağ değişikliklerinin invazif olmayan tespiti için güvenilirdir. Bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme teknikleri portal hipertansiyon ile sirozu tespit etmede iyi bir doğruluk düzeyine sahip olmakla beraber, çocukluk yaş grubunda teknik nedenlerden ötürü uygulanabilirliği ve radyasyon riski nedeni ile daha az tercih edilmektedir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı taramasında kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeni ile sıklıkla abdominal ultrasonografi kullanılır. Karaciğerde yağ depolanması böbrek ile karşılaştırıldığında karaciğerin daha “parlak” görünmesine neden olur. NAFLD tanısında USG’nin %87-94’lük bir prediktif değeri vardır, fakat karaciğerde lipit yoğunluğunun %30’un altında olduğu vakalarda sensitivitesi düşmektedir (5). Ultrasonografi bulguları ile karaciğer ekojenitesi, böbrek parankim ekojenitesi ile kıyaslanarak karar verilmektedir. Karaciğer parankim ekojenitesi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta sınıflanır (65) (Tablo 9).

Tablo 9. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının USG ile değerlendirilmesi

GRADE	TANIM	BULGULAR
Grade 1	Hafif steatoz	Hafif diffüz ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümde
Grade 2	Orta derece steatoz	Orta derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme
Grade 3	Ağır derece steatoz	İleri derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında karaciğer biyopsisi altın standarttır. Etiyolojisi klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle belirlenemeyen durumlarda tanı koydurucu tek yöntemdir. Bu yöntem, 6 aydan uzun süre devam eden transaminaz yüksekliği ile birlikte semptomatik olan hastalar için kullanılabilir, fakat tarama testi olarak kabul edilmez. Biyopsi, reversibl bir hepatosteatoz döneminden, karaciğer sirozu hatta karsinomaya kadar ilerleyebilecek süreçte evrelemeye yardımcı olabilir.

2.3.7. Tedavi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) esas tedaviyi oluşturur. Fakat çocukluk ve adolesan dönemde bunu sağlamak zordur. Günümüzde hastalığın patogenezi, genetik belirteçler ve barsak mikrobiotasının süreçteki rolü üzerine yapılan araştırmalar, çeşitli tıbbi ve cerrahi tedavi yaklaşımlarının gelişmesine sağlamıştır.

Diyet ve egzersiz hem hepatik hem de ekstra-hepatik insülin duyarlılığını artırarak, özellikle glukoz ve lipit homeostazı ile ilişkili olan insülin metabolizması üzerine sinerjistik etki eder. Uzun süreli yaşam tarzı değişikliklerinin, karaciğer histolojisini steatoz derecesi, hepatik lobüler inflamasyon, hepatosit balonlaması ve NAFLD aktivite skoru açısından iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Nobili V. ve arkadaşlarının biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD olan 84 obez çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada, düşük kalorili diyet, haftalık beslenme danışmanlığı ve düzenli aerobik egzersizi içeren 1 senelik izlem sonucunda, VKİ, açlık glukozu, insülin, lipit ve aminotransferaz düzeylerinde iyileşme ve USG'de steatoz bulgularında azalma saptanmıştır (67).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan obez çocuklar için yaşam tarzı müdahaleleri artmış fiziksel aktiviteyi de içermektedir. Egzersiz, hepatositlerde yağ asidi alımını, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmanın yanısıra, insülin duyarlılığını artırarak hastalığın prognozuna olumlu yönde etki edebilir (68, 69). Lee S. ve arkadaşlarının 44 obez çocukta, aerobik ve direnç egzersizlerinin NAFLD'ye etkisini araştırdığı bir çalışmada, hepatik yağ fraksiyonunda belirgin değişiklikler saptanmıştır (70).

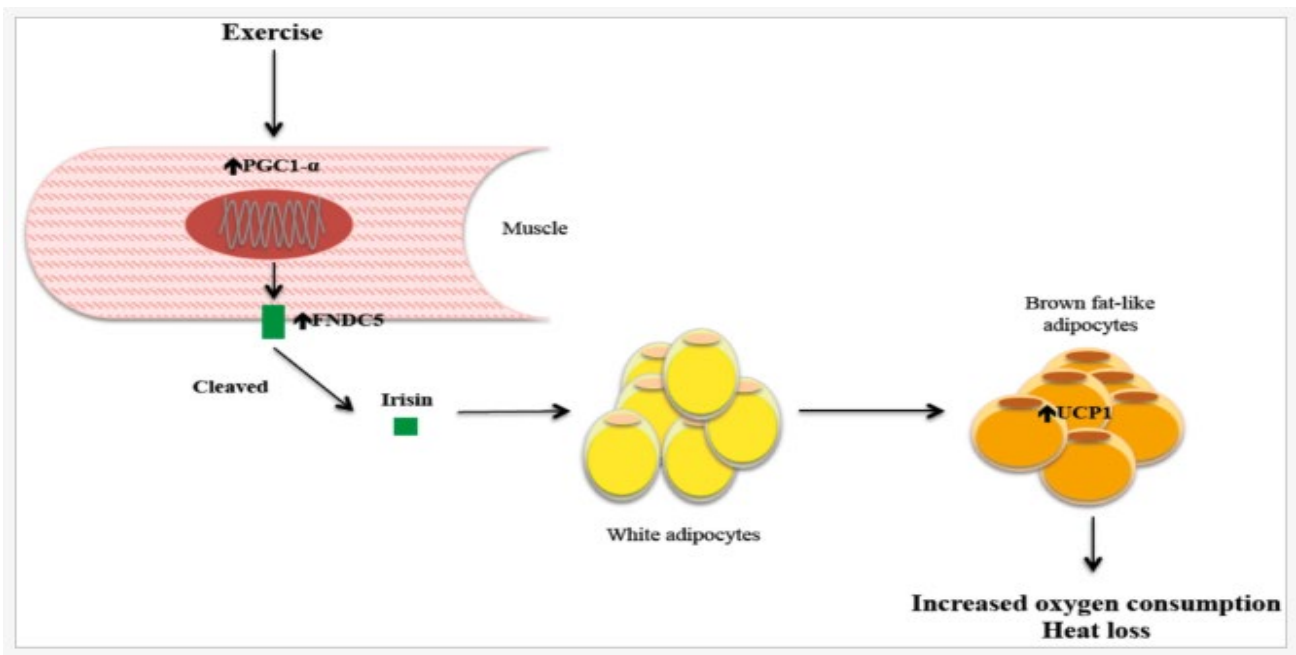
Pediyatrik NAFLD' de şu anda mevcut olan farmakolojik tedaviler; esas olarak vücut ağırlığını azaltmayı, hepatik steatoz, enflamasyon ve fibrozisin önlenmesini veya tersine çevrilmesini, ayrıca hiperkolesteroleminin tedavisini amaçlamaktadır. Çocuklarda ve erişkinlerde E vitamini, sisteamin bitartrat, probiyotikler, tamamlayıcı çoklu doymamış yağlar ve pentoksifilin gibi tıbbi tedavilerin yararlı etkileri bildirilmiştir; ancak daha büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (71, 72).

2.4. İRİSİN

2.4.1. Tanım

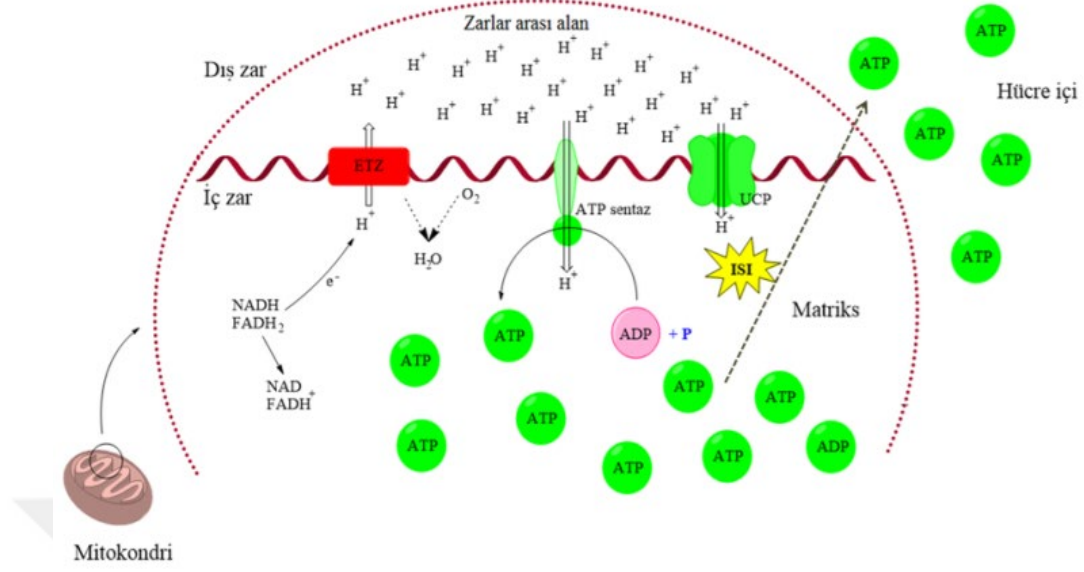
İnsanda beyaz ve kahverengi olmak üzere iki tip yağ dokusu vardır. Beyaz yağ doku enerji depolanmasından sorumlu iken, kahverengi yağ doku enerji harcanmasını ve termogenezi sağlar (73). Kahverengi yağ doku bu etkisini, mitokondri iç zarında bulunan bir transmembran protein olan mitokondriyal ayrılma protein 1 (UCP1) proteini aracılığı ile yapar (Şekil 2) (74).

Şekil 2. İrisinin etki mekanizması



Oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondride elektron transportu sonucu oluşan protonların mitokondri matriksinden zarlar arası boşluğa taşınması ile birlikte mitokondri iç zarı boyunca proton gradiyenti oluşur. Oluşan proton gradiyeti ile ATP sentezlenir ve depolanan enerji ısı olarak açığa çıkar. Kahverengi yağ dokusunda UCP'ler, zarlar arası alanındaki protonları mitokondri matriksi içerisine taşıyarak, mitokondriyal proton gradiyentini azaltır ve sonuç olarak oksidatif fosforilasyon aracılığı ile ATP üretimini kısmen engellemiş olur. Protonlar UCP'ler üzerinden matriks içerisine geçerken, depolanan enerji ısı olarak açığa çıkar (Şekil 3) (75).

Şekil 3. Mitokondriyal enerji düzenlenmesi ve UCP'lerin rolü



İrisin, 2012 yılında Bostrom ve meslektaşları tarafından keşfedilen ve iskelet kasından salgılanan yeni bir peptittir (76). Özel proteazlar tarafından parçalanarak bir transmembran protein olan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) den üretilen irisin, UCP1 ekspresyonunu artırarak beyaz yağ dokusuna, kahverengi yağ dokusuna benzer özellikler kazandırır. Bu kahverengi yağ dokusuna benzer adipositlere “bej yağ hücreleri” de denir ve bu hücreler aynı zamanda termogenezde rol alırlar (16, 18). Bu mekanizmanın insülin direnci, obezite ve NAFLD ile ilgili bazı hastalıkların daha iyi kontrol edilmesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

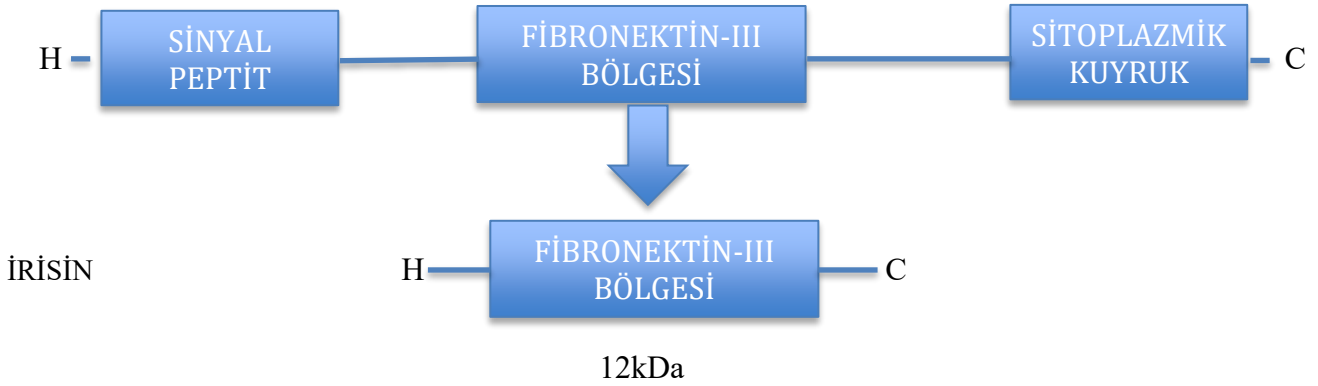
İrisinin glukoz ve lipid homeostazisinde, kardiyovasküler ve endotel fonksiyonlarında ve merkezi sinir sisteminin düzenlenmesinde rol oynadığına inanılmaktadır (77). Egzersiz, obezite, diyet, kronik hastalıklar ve farklı farmakolojik ajanlar dahil olmak üzere vücuttaki irisinin fizyolojik seviyelerini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

2.4.2. Moleküler Yapı

FNDC5, bir N-terminal sinyal peptidi, bir Fibronektin III alanı, bir transmembran bölge ve bir sitoplazmik kuyruk içeren bir glikolize tip I membran proteinidir (Şekil 4) (78). Bilinmeyen proteazlar ile bölünme sonrası aktivasyonunu takiben, 112 aminoasitten oluşan bir protein olan irisin, uygun dokuya ulaşmak için dolaşıma geçer.

Şekil 4. İrisinin moleküler yapısı

FNDC5



2.4.3. İrisinin Fizyolojik Etkileri ve Doku Dağılımı

Yapılan çalışmalarda miyositlerin in-vitro olarak irisin ile etkileşimi, glukoz taşıyıcı protein 4 (GLUT4) ve mitokondriyal ayrılma protein 3 (UCP3) ekspresyonunu arttırarak mitokondriyal biyogenez yoluyla glikoliz ve oksidatif metabolizmada artışa neden olduğu gösterilmiştir (79). Diğer yandan irisinin, FNDC5 ekspresyonunda ve vücutta enerji harcanmasında artışa, hiperlipidemi ve hipergliseminin azalmasına ve cAMP-protein kinaz A-hormon duyarlı lipaz/perilipin yolağı vasıtasıyla insülin direncinin kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu saptanmıştır (Şekil 5).

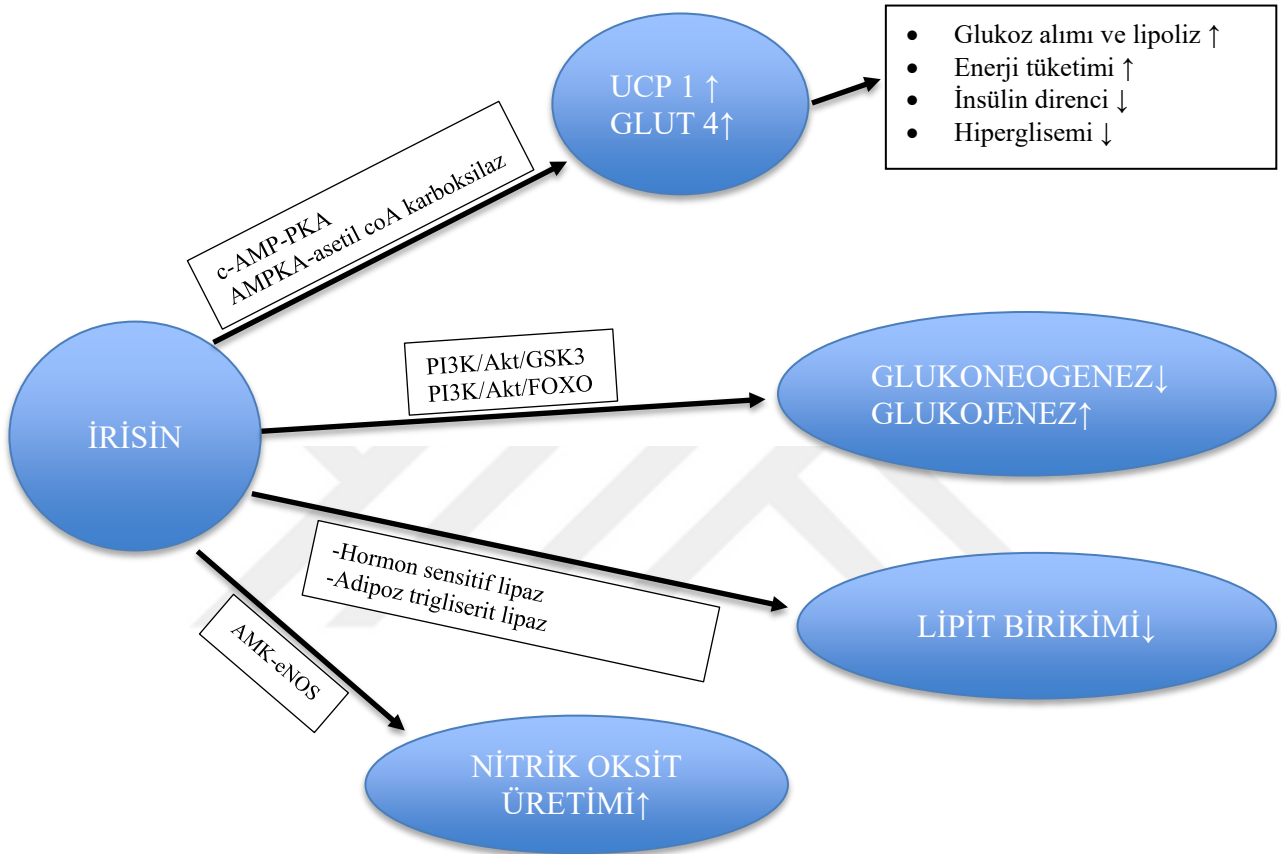
Farklı çalışmalarda hepatic metabolizmada irisinin koruyucu etkisi de bildirilmiştir. İrisinin, AMP-aktive protein kinaz (AMPK) ve asetil-CoA-karboksilazın karaciğer kinaz B1 ile fosforilasyonu yoluyla glukozun dokularca kullanımı ve lipid metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir (80).

İrisinin ayrıca, kilo kaybı ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde etki gösteren UCP1'i, p38 mitogen-activated protein kinaz (p38 MAPK) fosforilasyonu yoluyla uyardığı gösterilmiştir. İrisinin glukoz homeostazı üzerindeki etkisini, Fosfoinozitid 3-Kinaz (PI3K) / protein kinaz B (Akt) / Forkhead box protein O1 (FOXO1) aracılı Fosfoenolpiruvat Karboksikinaz (PEPCK) yolağının ve Glukoz-6-fosfataz (G6Paz)'ın inhibisyonu ile gerçekleştirdiği anlaşılmıştır (81).

Xie C. ve arkadaşlarının fare kardiyomiyoblastları üzerinde yaptığı bir çalışmada, irisinin kalsiyum sinyal yolağı ve PI3K-AKT'yi regüle ederek miyokardiyal hücre metabolizmasını arttırdığı, hücre farklılaşmasını teşvik ettiği ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (82). Fare mezenterik arterleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise irisinin nitrik oksit (NO)-guanosin 3', 5' siklik fosfat (cGMP) bağımlı yol üzerinden etki ederek vazorelaksasyon yarattığı gösterilmiştir (83).

İrisinin farklı vücut bölgelerindeki çeşitli farmakolojik etkilerinden ötürü, insan vücudundaki dağılımının yeterli ve uygun düzeyde olduğu kabul edilmiştir. İnsan çalışmalarında serebrospinal sıvı, meme ve yumurtalık kanseri hücreleri, karaciğer, pankreas, mide, serum, tükürük ve idrarda irisin tespit edilmiştir (84, 85).

Şekil 5. İrisin metabolizma üzerinde etkileri (78)



2.4.4. İrisinin Dolaşım Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Her ne kadar irisin salınımı egzersizden sonra artış gösterse de egzersiz ve irisin seviyeleri arasındaki bu ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bunun yanında obezite varlığı, lipid profili, ilaç kullanımının dışında böbrek yetmezliği ve hormonal durumlar gibi patolojik durumlarda da irisin plazma seviyelerini etkilediği görülmüştür.

2.4.4.1. Egzersiz

FNDC5 ekspresyonunun ve sirküle olan irisin düzeylerinin egzersize göre düzenlenmesinde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bostrom (7), Huh ve meslektaşları (68), egzersizin FNDC5 ekspresyonu ve plazma irisin seviyesinde önemli artışa neden olduğunu öne sürerken, Kurdiova T. (86), Timmons JA. ve arkadaşları (87), ikisi arasında herhangi bir pozitif veya negatif ilişki olmadığı sonucuna

varmışlardır. Sonuçlardaki bu tutarsızlık, egzersizin çeşit, yoğunluk ve süresindeki farklılıklar ile açıklanabilir.

Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarla ilgili olarak, farklı türdeki egzersiz ve diyetin dolaşımdaki irisin üzerindeki etkilerini gösteren birkaç makale belirtilmiştir. Uzun süreli koşu egzersizi, iskelet kasında UCP1, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamma koaktivatör 1-alfa (PGC1 α) ve FNDC5 ekspresyonunda önemli değişikliklere neden olup irisinin enerji harcaması ve kahverengi yağ dokuya dönüşüm üzerine etkisine katkıda bulunmuştur (88). Bu değişiklikler hem yüksek yağlı diyetle beslenen hem de sedanter yaşayan hayvanlara kıyasla egzersiz uygulanan ve normal diyetle beslenen hayvanlarda daha belirgin olarak saptanmıştır. Brenmoehl J. ve arkadaşlarının akut egzersiz seanslarının irisin üzerine etkileriyle ilgili fareler üzerine yaptıkları çalışmada, yüksek tempolu koşu bandı seansından hemen sonra alınan örneklerde serum ve kas irisin düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (89).

2.4.4.2. Obezite

Obezite, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. İrisin ile beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesi, obezite için umut verici bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Günümüzde birçok çalışma, obezitenin ve egzersizin irisin düzeylerindeki kombine etkisini araştırmış olmakla birlikte daha önce söz edildiği gibi sonuçlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalar hem iskelet kası hem de yağ dokusunda FNDC5'in azalmış ekspresyonunun obeziteden kaynaklandığını ileri sürerken (66, 88), obezite ve FNDC5/irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (19, 86). Şaşırtıcı bir şekilde bazı çalışmalar ise obezite ile FNDC5/irisin düzeyleri arasında, obezitenin irisin seviyelerini arttırdığını gösteren pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (14, 68). Bu pozitif ilişki, kilo kaybına bağlı olarak kas kitlesinin kaybının ardından irisin düzeylerinin düşmesi ile açıklanmıştır.

2.4.4.3. İnsülin Direnci

Endojen irisin salgısı ile insülin direnci, DM ve diyet arasında korelasyon ile ilgili yapılan çalışmalarda tartışmalar devam etmektedir. Bu ilişkileri değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır. Hofmann T. ve arkadaşları ile Chen JQ. ve arkadaşları tarafından özetlenen bu çalışmalarda, irisin salgılanmasının düzenlenmesi ile ilgili tutarlı bir sonuç gösterilememiştir. Çalışma sonuçlarındaki bu farklılıkların, büyük oranda kayıtlarda bulunan olgulardaki farklılıklar nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (18, 90).

Sağlıklı erişkinlerde irisin seviyeleri ve insülin direnci arasındaki korelasyonu kurmayı amaçlayan çalışmaların yeniden ele alındığı bir derlemede, irisin ve insülin direnci arasında pozitif ilişkinin var olduğu sonucuna varılmıştır (91). Dahası çalışma sonuçlarına göre, yüksek karbonhidratlı diyetin daha yüksek irisin seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlemlenirken, sağlıklı beslenme alışkanlıkları düşük irisin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) olan bireylerde yapılan bazı çalışmalarda, insülin üreten hücrelerin tamamen yok olmasına neden olan yüksek inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olarak yüksek irisin seviyeleri saptanmıştır (92).

2.4.4.4. Farmakolojik Ajanlar

Bazı hayvan çalışmalarında, DM ve kilo azaltmaya yönelik kullanılan farmakolojik ajanların irisin sekresyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Hem normal hem de diyabetik obez farelere, metformin ve glibenklamid uygulandıktan 2 hafta sonra FNDC5 ekspresyonu ve irisin salınımı ölçülmüş, metforminin kültürlenmiş iskelet kasında FNDC5 protein ekspresyonunu ve irisin salınımını artırdığı görülürken, glibenklamidte bu etki gösterilememiştir (93)

Diğer bir çalışmada hiperkolesterolemili olgularda statinler ve ezetimib kullanımı ile irisin seviyeleri arasındaki ilişki test edilmiş, sadece simvastatin ile tedavi edilen grupta, yüksek FNDC5 mRNA ekspresyonu ve irisin salgılanması gösterilmiştir (94).

2.4.4.5. Patolojik Koşullar

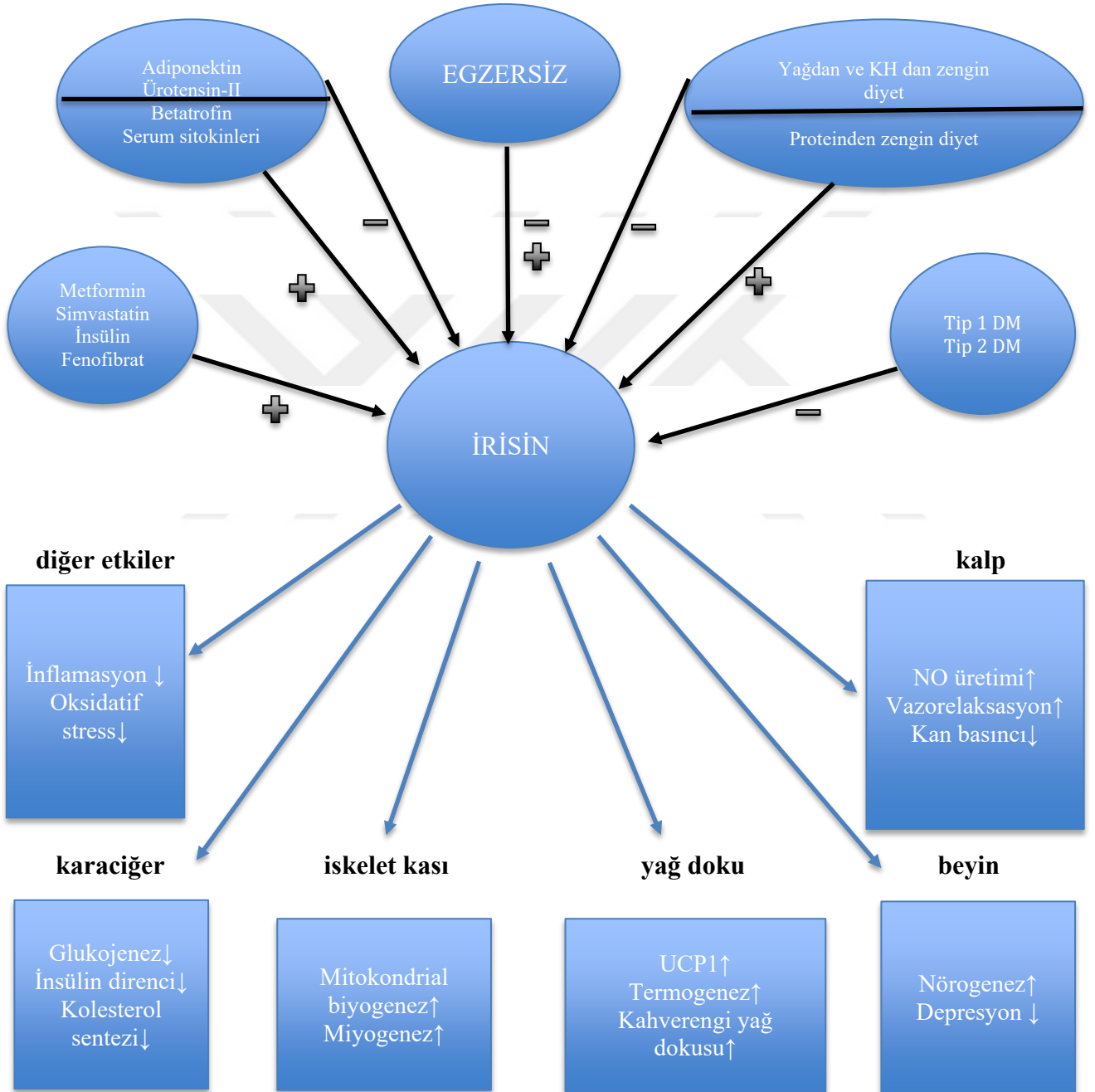
Diyabetli bireylerde, pankreatik β -hücre fonksiyonu ile irisin, adiponektin, betatrofin gibi yeni peptitler arasındaki ilişki son yıllarda birçok araştırmacının odak noktası olmuştur.

Bir çalışmada, T2DM olan hastalarda β -hücre fonksiyonunun dolaşımdaki irisin seviyeleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, irisin düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyonu gösterilmiş ancak irisin ile β -hücre yoğunluğu arasında korelasyon bulunmamıştır (95).

Tip 2 DM' ye sahip 365 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliğine sahip hastalarda mevcut olan anormal metabolizma ve enerji tüketiminin, irisin seviyesinde belirgin bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). İrisinin, iskelet kasının yanı sıra kalp kasında da yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiş ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda miyokartta koroner dolaşım ile enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulduğu miyokard infarktüsü gibi durumlarda, dolaşımdaki irisin seviyelerinin düştüğü saptanmıştır (97).

Sonuç olarak, çeşitli endokrin ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan yeni bir miyokin/adipokin olan irisin, egzersiz, obezite ve insülin direnci varlığının yanında kullanılan farmakolojik ajanlar ve bireye ait kronik hastalıklar gibi birçok durumdan etkilendiği gösterilmiştir (Şekil 6).

Şekil 6. İrisin salınımını etkileyen faktörler



2.4.4.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda, irisinin NAFLD' nin patogenezindeki rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (74, 98). Zhang HJ. ve arkadaşlarının 296 erişkin obez hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada serum irisin düzeylerinin intrahepatik trigliserid içeriği ile ters orantılı olduğu ve NAFLD olan olgularda daha düşük saptandığı gösterilmiştir (99). Diğer yandan Choi ES. ve arkadaşları (100) serum irisin düzeylerinin NAFLD grubunda normal kontrollere göre daha yüksek olduğunu, hafif yağlı karaciğer grubunda, orta-ağır yağlı karaciğer grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Serum irisin seviyesinin, NAFLD'nin erken evresinde bir savunma mekanizması olarak arttığını ve daha sonra NAFLD'nin ilerlemesiyle bu mekanizmanın yetersiz kaldığını, bu nedenle hepatosteatozun ağırlaştığını savunmuşlardır.

Yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir bileşeni olan fiziksel egzersizin, NAFLD' de olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu bağlamda, fiziksel egzersizin kilo kaybı olmaksızın hepatik steatozu azaltabildiğini gösteren bir metaanaliz mevcuttur (69). Karaciğerde yağlanmayı azaltan bu mediatörler net olarak bilinmemekle birlikte, irisin seviyesinin intrahepatik trigliserit içeriğiyle negatif korelasyon gösterdiği bir çalışma, irisinin bu sonuca dahil olduğunu göstermektedir (98).

Polyzos ve ark. (98) NAFLD ve NASH tanılı olguların irisin düzeyleri arasında fark olmadığını fakat sağlıklı kontrollere göre belirgin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, NAFLD ve NASH grupları arasında irisin seviyelerinin benzer olmasına rağmen irisinin, bağımsız ve pozitif olarak portal inflamasyonunun varlığı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

İrisinin çocukluk yaş grubunda, sağlıklı ve obez olgularda hepatosteatoz varlığı ve derecesi ile ilişkisine yönelik yeterli sayıda çalışma mevcut olmayıp, tanı ve tedavide kullanılabilirliği açısından güvenilir verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Kapsamı

Bu çalışmaya, İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde, obezite veya metabolik sendrom tanıları ile takipli olan olgular ve kontrol grubu olarak hastanemiz polikliniklerine çeşitli yakınmalar ile başvuran dışlanma kriterlerine sahip olmayan olgular alındı. Yaşları 10-17 yaş arasında olan toplam 201 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesi Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 16.03.2017 tarihinde 2017/128 numaralı karar ile onay alındı. Hastalar, çalışmanın içlenme ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildikten sonra, bilgilendirilmiş onam formları imzalanarak çalışmaya katılma izinleri alındı.

3.2. Yöntem ve Teknik

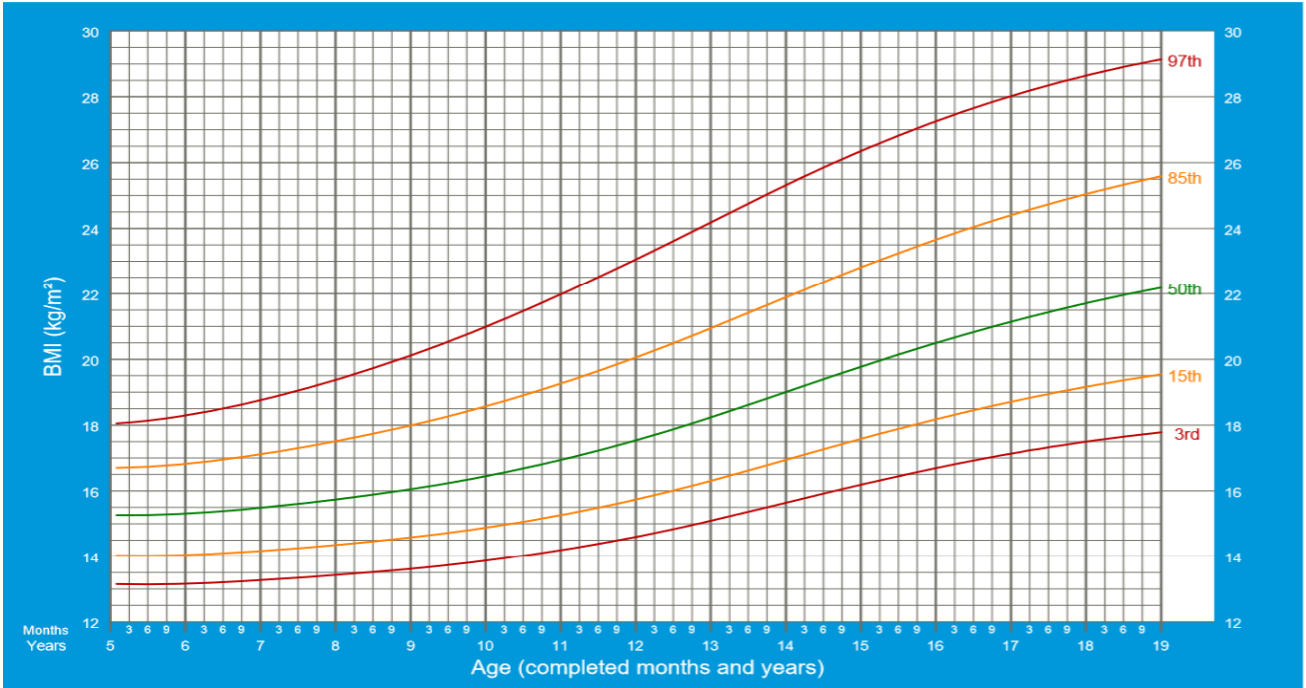
Hastalar ve aileleri çalışmayla ilgili bilgilendirildikten sonra hazırlanmış olgu rapor formu ışığında anamnezleri alınıp fizik muayeneleri, antropometrik ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Poliklinikte hekimleri tarafından istenen kan tetkikleri ile aynı kan alma işlemi esnasında 2 ml serum örneği alınarak hastanemiz ELİSA laboratuvarında özel kitlerde çalışılmak üzere ayrıldı.

Hastalar, yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi persentillerine bakılarak normal kilolu veya obez olarak sınıflandırıldı. Vücut kitle indeksi, $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / [\text{Boy (m)}]^2$ formülüne göre hesaplandı. Yaşa ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi persentilleri, DSÖ 2007 gelişim kılavuzuna göre belirlendi (Şekil 7). Pediyatrik Endokrinoloji Derneği 2017 Klinik Uygulama Kılavuzu verileri baz alınarak $VKİ \geq 85$ ve <95 persentil olan olgular fazla kilolu ve ≥ 95 persentil olanlar ise obez olarak tanımlandı.

Şekil 7. DSÖ 5-19 yaş arası çocuk büyüme eğrileri

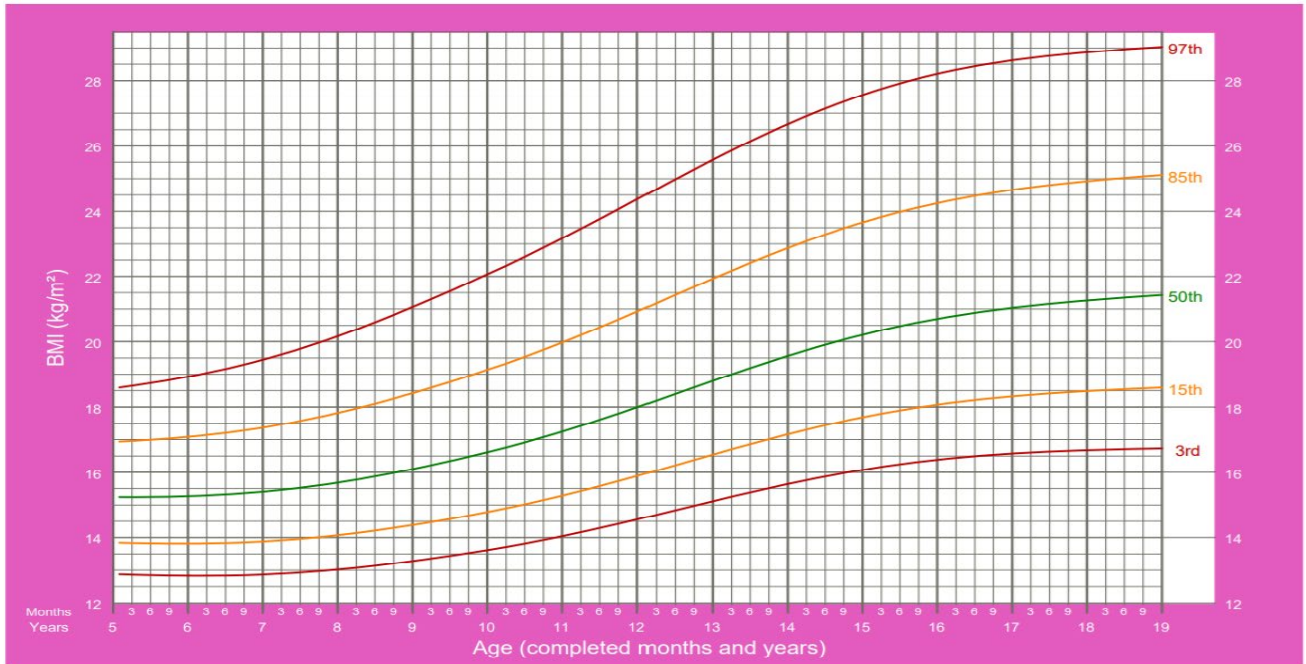
BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (percentiles)



BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

Kronik hastalık nedeniyle izlenen, aktif enfeksiyon veya ilaç kullanımı, ailesel dislipidemi varlığı, malignite varlığı veya kemoterapi öyküsü olan hastalar ile endojen nedenli obez hastalar, test sonuçlarını etkileyebileceği ve güvenilirliği azaltabileceği için çalışma dışı bırakıldı.

İçlenme ve dışlanma kriterlerine göre çalışmaya alınmış olan toplam 201 olgunun 59'u normal kilolu (sağlıklı), 142'si obez olarak belirlendi. Sağlıklı olguların anamnez ve öyküleri alınıp antropometrik ölçümleri yapıldı. Boy ölçümü, ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile, vücut ağırlığı, ayakkabısız ve minimal kıyafet ile günlük standardizasyonu yapılan baskül ile yapıldı. Obez olgularda bel çevresi, mezura umbilikus hizasından geçecek şekilde ölçüldü. Obez çocuklardaki bu değerlendirmelerin yanında detaylı fizik muayeneleri ile birlikte kan basıncı ölçümleri yapıp poliklinikte 8 saat açlık sonrası istenmiş olan açlık kan şekeri, açlık insülin, TG, HDL, LDL, total kolesterol, AST, ALT, serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri ve abdominal ultrasonografi sonuçları incelendi. HOMA-IR değeri, açlık insülin düzeyi (uIU/ml) x açlık glukozu (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplandı; çalışmamızda tüm hastalar 10 yaş üzeri olması nedeni ile pubertal dönem için geçerli olan 3,16 üzeri değerler insülin direnci açısından anlamlı kabul edildi.

Herhangi bir yakınma nedeni ile başvurmuş olup, kan tetkiki yapılacak olan sağlıklı olgular ve obez olgulardan ayrıca, aynı kan alma girişimi esnasında 2 ml serum örneği ayrılarak hastanemiz Enzyme Lynked-Immunsorbent Assay (ELİSA) laboratuvarında santrifüj edildikten sonra serum kısmı -80°C'de analiz edilinceye kadar saklandı.

Obez olgular, NCEP-III' ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri doğrultusunda, metabolik sendrom olan veya olmayan olmak üzere iki grup olarak sınıflandırıldı. Ölçümleri ve laboratuvar bulguları değerlendirilen obez ve metabolik sendromlu olgular hastanemiz beslenme ve diyetetik uzmanına yönlendirilip 3 günlük besin tüketim kayıtları ile günlük ortalama kalori alımları hesaplandı.

Çalışma kapsamında olguların düzenli egzersiz öyküleri sorgulandı. Çalışmaya alınan obez olgularda egzersiz yapanların tümünün aerobik nitelikte egzersiz (bisiklet, koşu, yüzme, basketbol ve futbol) yaptığı öğrenildi. Egzersiz süreleri, haftada 2-8 saat arası olup, son 6 aydır DSÖ önerilerindeki gibi günde 60 dakika veya daha fazla egzersiz yapan olgular düzenli egzersiz yapıyor olarak kabul edildi.

Obez ve metabolik sendromlu olguların kan basıncı ölçümleri, Amerikan Pediatri Akademisi Çocuk ve Ergenlerde Kan Basıncı Ölçümü ve Yönetimi 2017 Klinik Uygulama Kılavuzu kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen ölçümler yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre değerlendirilip, uygun

yöntem ile 3 farklı ölçümde 95 persentil ve üzeri olanlar hipertansif olarak tanımlandı (101). Kan basıncı persentili 90 ve üzeri olan olgular metabolik sendrom kriterlerinden birini karşılıyor olarak kabul edildi (Tablo 4).

Fizik muayenede obez olgularda insülin direncine eşlik edebilecek bel çevresindeki strialar, akantozis nigrikans, keratozis pilaris, bufalo hörgücü gibi bulgular not edilip fizik muayene bulgusu var şeklinde gruplandırıldı. Bu hastalara rutin olarak NAFLD açısından yapılan abdomen USG’de, yağlanma varlığı ve karaciğer ekojenitesine göre yağlanma derecesi; Grade 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (ağır) karaciğer yağlanması olarak sınıflandırıldı. Metabolik sendrom eşlik eden ve etmeyen obez olguların kendi içinde değerlendirilmelerinin yanı sıra, USG çekimi yapılan tüm obez olgular hepatosteatoz saptanıp saptanmamasına göre 2 grup halinde incelendi. Olguların açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR skorları, AST, ALT, TG, HDL ve irisin düzeyleri ile hepatosteatoz varlığı arasındaki ilişki sorgulandı.

3.3. Gereç

Özel bir araştırma ve teşhis ürünleri firması tarafından bağış yapılmış toplam 270 irisin kiti ELİSA laboratuvarında, kullanılmadığı süre içerisinde +2°C/+8°C’de saklandı (Tablo 10). Bu test, insan biyolojik sıvılarında (plazma, serum, hücre kültürü süpernatantı vb.) irisinin kantitatif saptanmasına yönelik kompetitif Enzyme Lynked-Immunosorbent Assay (ELISA)’dır.

Bu yöntemde doğal irisini tanıyan bir poliklonal antikor, irisin kaplı plakada, önceden belirlenmiş bir dizi rekombinant irisin standart proteini ile reaksiyona girer. Relatif reaktiviteler standart proteinler ile belirlenir. Bütün standartlar, kontroller ve örnekler iki kez çalışılmaktadır. Kit içinde 100 µl’den küçük bir hacimde olan reaktifler santrifüj edilmektedir. Kristaller, solüsyondaki yüksek tuz konsantrasyonuna bağlı olarak 10X çözeltisinde görünebilir ve tampon çözeltilerinin seyreltilmesinden önce oda sıcaklığında veya 37 °C’de kolayca çözünebilir.

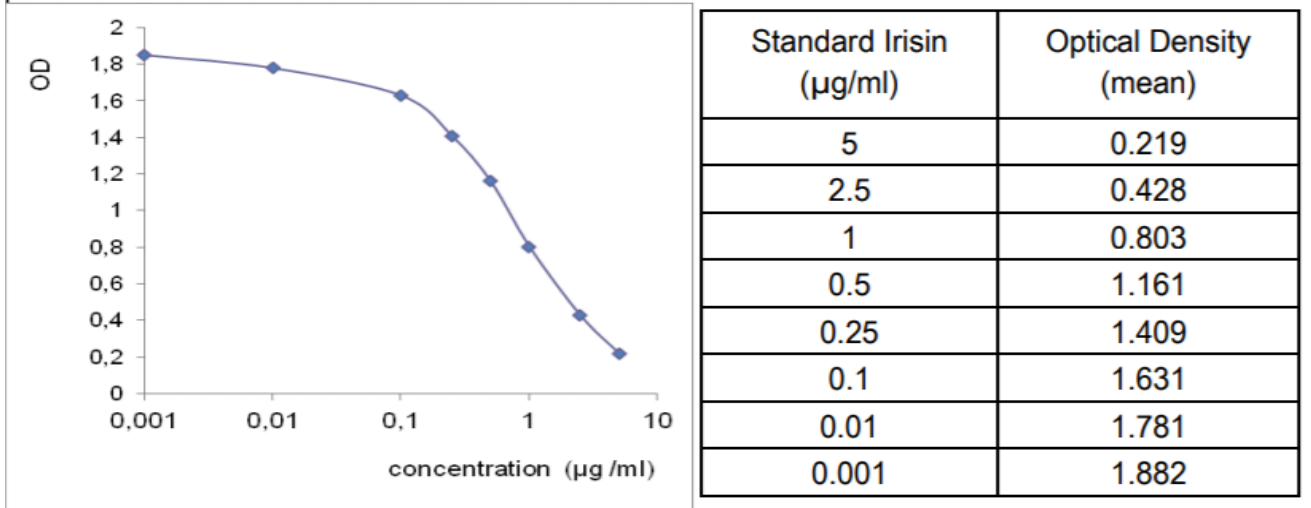
Tablo 10. İrisin kitinin içeriği

İrisin Rekombinant Protein ile kaplanmış 1 plak	6 x 16-kuyulu şerit
2 şişe Yıkama Tamponu 10x	2 x 30ml
2 şişe ELISA Tamponu 10x	2 x 30ml
1 şişe Algılama Antikoru	30 µl
1 flakon HRP (Horseradish Peroxidase) 100x (HRP Konjuge tavşan IgG)	150 µl

1 şişe irisin Standardı (liyofilize)	5 µg
1 şişe TMB (Tetramethylbenzidine) Substrat Çözeltisi	12 ml
1 şişe Durdurucu Çözelti	12 ml
2 tabak sızdırmazları (plastik film)	
2 silika jel mini çanta	

Teknik olarak serumlar, hazırlanış aşamasında bir seperatör tüp ile ayrıldıktan sonra oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek pıhtılaşma sağlandı. Daha sonra 20 dakika boyunca 1000 devir de santrifüj edildi. Taze olarak çalışılmayacak olan serum örnekleri -80°C’de laboratuvar koşullarında saklandı. Başlangıç noktası olarak, 1/4 serum seyreltmesi uygulanan örneklerde, test aralığının dışındaki değerler saptandığında daha yüksek seviyede seyretme yapıldı. Seyreltilen örneklerdeki irisin konsantrasyonunu hesaplamak için enterpolasyon değerleri seyreltme faktörü ile çarpıldı (Şekil 8). Aşağıdaki veriler, bu protokolde açıklanan farklı standart konsantrasyonları kullanılarak elde edildi:

Şekil 8. İrisin dilüsyon standart eğrisi



Bu analiz ile tespit edilebilen en düşük irisin seviyesi 0,001 µg/ml olup test aralığı 0,001 µg/ml- 5 µg/ml’ dir. Sonuçların güvenilirliği ile ilgili, anahtar reaktifin atlanmış olması, inkübasyon sürelerinin yetersiz olması, plak okuyucuların ayarlarının optimal olmaması, uygun sıcaklık koşullarının sağlanamaması, dilüsyon hataları gibi olası sorunlar, tekrarlayan kontroller ve ekip deneyimi ile minime indirilmeye çalışıldı.

3.4. Güç Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile, varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples *T* testi, Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken, Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. İki'den fazla grubun nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında parametrik yöntemlerden One-Way Anova, post hoc analizleri için Games-Howell testi kullanılırken, nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis *H* testi, Post Hoc analizler için Dunn's test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Holton testi, Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri kullanıldı. Nicel değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson korelasyon ve Kendall's Tau-b testleri kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ SS (Standart Sapma) ve medyan (Minimum / Maximum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenip, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 10-17 yıl arasında (ortalama $12,97 \pm 2,25$ yıl) değişen, toplam 201 çocuk (108 kız, 93 erkek) dahil edildi. Hasta grubunun 41'ini metabolik sendromlu obez hastalar (%20,4) ve 101'ini metabolik sendromu olmayan obez çocuklar (%50,2) oluşturdu. Kontrol grubu olarak 59 sağlıklı çocuk (34 kız, 25 erkek) alındı. Çalışmamızdaki metabolik sendrom, obezite ve kontrol grubunun demografik, klinik ve antropometrik özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 11, 12 ve 13'te verildi.

Tablo 11. Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı*

		Hasta Sayısı (n=201)	Yüzde (%)
Gruplar	Metabolik Sendrom	41	20,4
	Obez	101	50,2
	Sağlıklı	59	29,4
Cinsiyet	Kız	108	53,7
	Erkek	93	46,3

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test.

* Hasta sayıları=n, dağılımları (%) olarak verilmiştir.

Tablo 12. Çalışmaya alınan tüm olguların demografik, klinik ve antropometrik verileri*

	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min. – max.)
Yaş	12,97 $\pm$ 2,25	13 (10 – 17)
Kalori alımı (kkal/gün)	1.924,50 $\pm$ 541,01	1835 (1180 – 3542)
Vücut ağırlığı (kg)	72,28 $\pm$ 23,35	71 (25 – 192)
Boy (cm)	158,87 $\pm$ 10,99	160 (135 – 192)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28,39 $\pm$ 8,07	28,36 (12,57 – 76,91)
Bel çevresi (cm)	96,73 $\pm$ 12,93	94 (71 – 164)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117,72 $\pm$ 11,77	120 (90 – 150)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75,72 $\pm$ 9,49	78 (45 – 100)

* Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ SS şeklinde, normal dağılım göstermeyen parametreler median (min-max) şeklinde verilmiştir. SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum.

Tablo 13. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların klinik özelliklerinin dağılımı*

		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
İnsülin direnci	Var	88	64,2
	Yok	49	35,8
Fizik muayene bulguları	Var	75	52,8
	Yok	104	47,2
Düzenli egzersiz	Var	37	26,2
	Yok	104	73,8
Hepatosteatoz	Var	79	56,8
	Yok	60	35,8
Hepatosteatoz derecelendirmesi	Grade 1	52	65,8
	Grade 2	26	32,9
	Grade 3	1	1,3

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test.

* Hasta sayıları=n, dağılımları (%) olarak verilmiştir.

Hasta grubunun (tüm obezler) vücut ağırlığı ve VKİ, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). Metabolik sendromlu olguların vücut ağırlığı diğer obez olgulara göre anlamlı yüksek olarak saptanırken, iki grup arasında VKİ, boy ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14) (Şekil 9).

Tablo 14. Metabolik sendromlu, obez ve sağlıklı grupların demografik ve antropometrik verilerinin karşılaştırılması*

	Metabolik Sendrom (n=41)	Obez (n=101)	Sağlıklı (n=59)	p
Yaş (yıl) (min. – max.)	13 (10 – 17)	12 (10 – 17)	14 (10 – 17) ^B	0,006
Cinsiyet n (%)	22 kız (%53,7) 19 erkek (%46,3)	52 kız (%51,5) 49 erkek (%48,5)	34 kız (%57,6) 25 erkek (%42,4)	0,778
Vücut ağırlığı (kg) (Ortalama ± SS.)	88,79 ± 21,00 ^{B,C}	78,23 ± 20,09 ^C	50,63 ± 12,15	<0,001
Boy (cm) (Ortalama ± SS.)	160,90 ± 9,15	157,63 ± 9,77	159,58 ± 13,71	0,244
Vücut kitle indeksi (kg/m²) (min. – max.)	31,99 (26,49 – 54,82)	30,06 (23,37 – 76,91)	19,83 (12,57 – 25,5) ^{A,B}	<0,001
Bel çevresi (cm) medyan değer (min. – max.)	96 (80 – 137)	94 (71 – 164)	–	0,041

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test, A: Metabolik sendrom grubuna göre anlamlı, B: Obez gruba göre anlamlı, C: Sağlıklı gruba göre anlamlı, SS: Standart Sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum

* Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± SS şeklinde, normal dağılım göstermeyen parametreler median (min-max), hasta dağılımları (%) şeklinde verilmiştir.

Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, metabolik sendromlu olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri diğer obez olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Şekil 9). Ancak her iki grup arasında egzersiz alışkanlıkları, hepatosteatoz varlığı ve derecelendirmesi, insülin direncine işaret edecek fizik muayene bulguları, laboratuvar ile kanıtlanmış insülin direnci varlığı ve günlük kalori alımları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması*

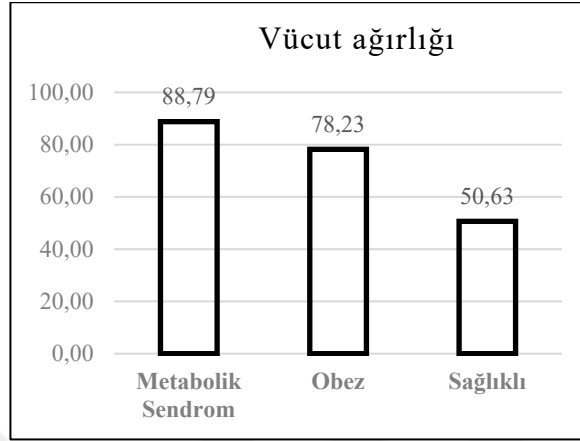
		Metabolik Sendrom	Obez	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)		125 (107 – 150)	110 (90 – 149)	<0,001
Diastolik kan basıncı (mmHg)		80 (70 – 100)	70 (45 – 98)	0,001
Düzenli egzersiz alışkanlığı n (%)	Var	9 (%22,5)	28 (%27,7)	0,672
	Yok	31 (%77,5)	73 (%72,3)	
Hepatosteatoz varlığı n (%)	Var	26 (%63,4)	53 (%54,1)	0,351
	Yok	15 (%36,6)	45 (%45,9)	
Hepatosteatoz derecelendirmesi n (%)	Grade 1	14 (%53,8)	38 (%71,7)	0,114
	Grade 2	11 (%42,3)	15 (%28,3)	
	Grade 3	1 (%3,8)	0	
Fizik muayene bulguları	Var	27 (%65,9)	48 (%47,5)	0,063
	Yok	14 (%34,1)	53 (%52,5)	
İnsülin direnci	Var	30 (%73,2)	58 (%60,4)	0,177
	Yok	11 (%26,8)	38 (%39,6)	
Kalori alımı (kkal/gün)		1962 (1425 – 3542)	1800 (1180 – 3067)	0,145

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test.

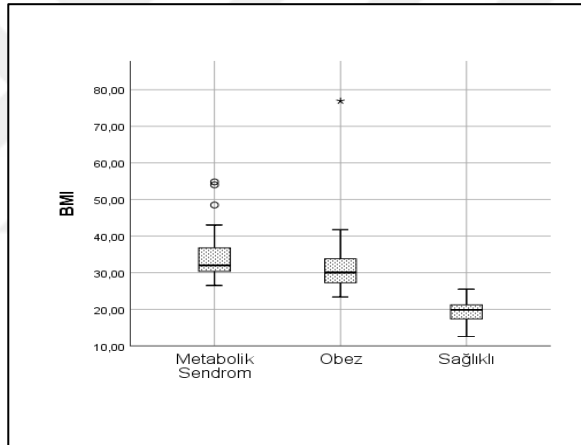
* Normal dağılım göstermeyen parametreler median (min-max) şeklinde, hasta dağılımları (%) olarak verilmiştir.

Şekil 9. Metabolik sendromlu, obez ve sağlıklı olgularda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması. A: vücut ağırlığı; B: vücut kitle indeksi; C: bel çevresi; D: sistolik kan basıncı (SKB); E: diyastolik kan basıncı (DKB).

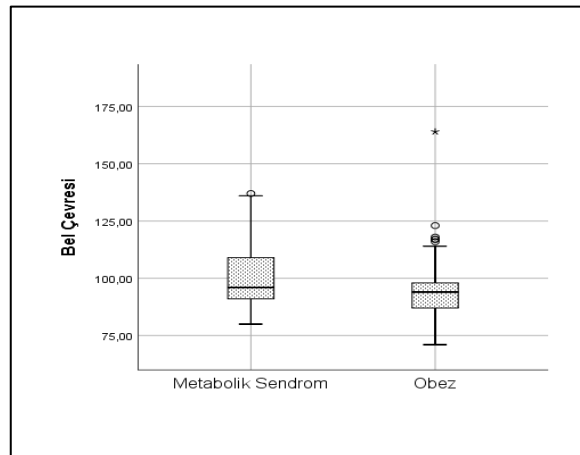
A



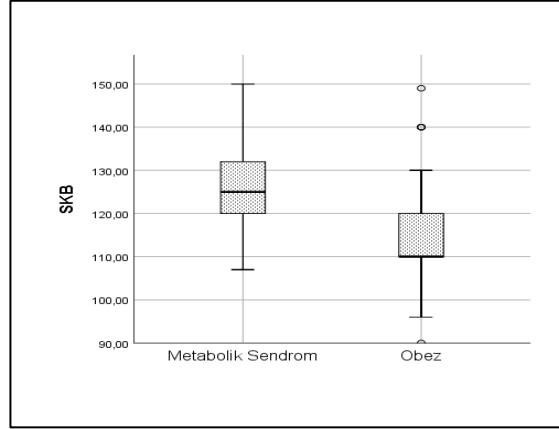
B



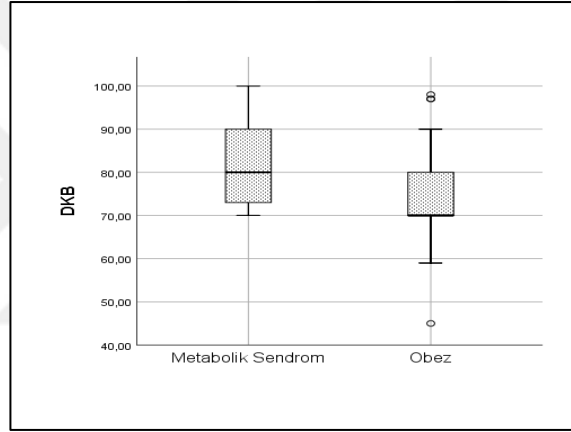
C



D



E



Metabolik sendromlu olgularda TG, açlık insülin düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri obez gruba göre anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyleri ise düşük bulundu ($p<0,05$). Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular arasında AKŞ, HbA1C, AST ve ALT düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16) (Şekil 10).

Medyan irisin düzeyleri, sağlıklı grupta 1,3 $\mu\text{g/ml}$ (0,84-2,436 $\mu\text{g/ml}$) olarak metabolik sendromlu grupta 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (0,591-4,855 $\mu\text{g/ml}$), obez grupta 2,4 $\mu\text{g/ml}$ (0,708-4,11 $\mu\text{g/ml}$) olarak saptandı. Metabolik sendromu olmayan obez grubun, metabolik sendromlu ve sağlıklı gruplara göre irisin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). İrisin düzeylerinin metabolik sendromlu ve sağlıklı olgular arasındaki farkı anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Metabolik sendromlu, obez ve sağlıklı grubun laboratuvar verilerinin incelenmesi*

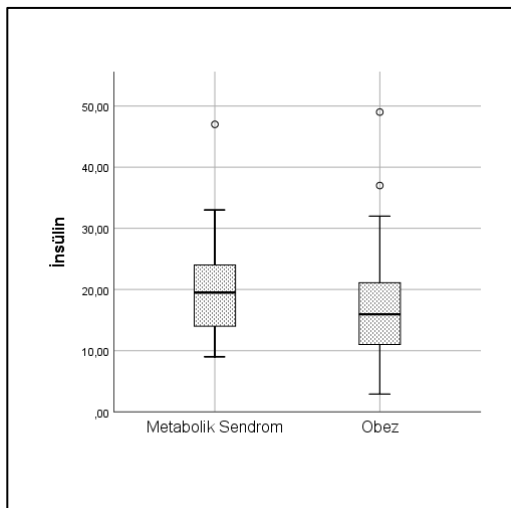
	Metabolik Sendrom (n=41)	Obez (n=101)	Sağlıklı (n=59)	P
	Medyan (Min. – Max.)	Medyan (Min. – Max.)	Medyan (Min. – Max.)	
İnsülin (µIU/ml)	19,5 (9 – 47)	15,95 (2,9 – 49)	-	0,012
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93 (71 – 110)	90,5 (71 – 108)	-	0,073
HOMA-IR	4,3 (2,2 – 9,4)	3,4 (0,5 – 10)	-	0,006
HBA1C	5,6 (4,3 – 6)	5,5 (4,6 – 6,4)	-	0,832
Trigliserit (mg/dl)	148 (64 – 399)	92 (31 – 420)	-	<0,001
HDL (mg/dl)	40 (29 – 74)	50,5 (36 – 137)	-	<0,001
AST (IU/L)	21 (11 – 77)	20,5 (11 – 51)	-	0,525
ALT (IU/L)	25 (10 – 116)	21 (6 – 103)	-	0,209
İrisin (µg/ml)	1,518 (0,591 – 4,855)	2,411 (0,708 – 4,11) ^{A,C}	1,386 (0,84 – 2,436)	<0,001

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test, A: Metabolik sendrom grubuna göre anlamlı, C: Sağlıklı gruba göre anlamlı, Min.: Minimum, Max.: Maximum.

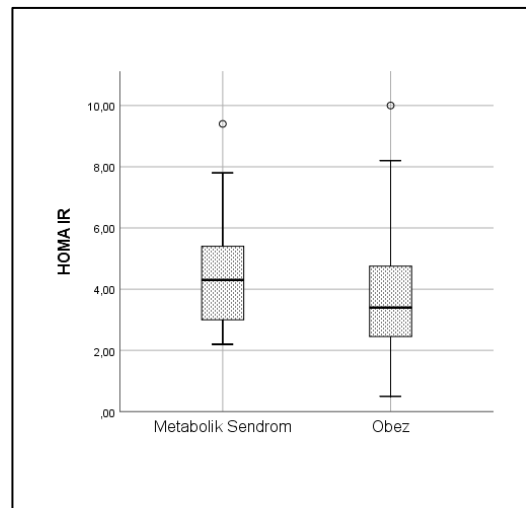
* Normal dağılım göstermeyen parametreler median (min-max) şeklinde verilmiştir.

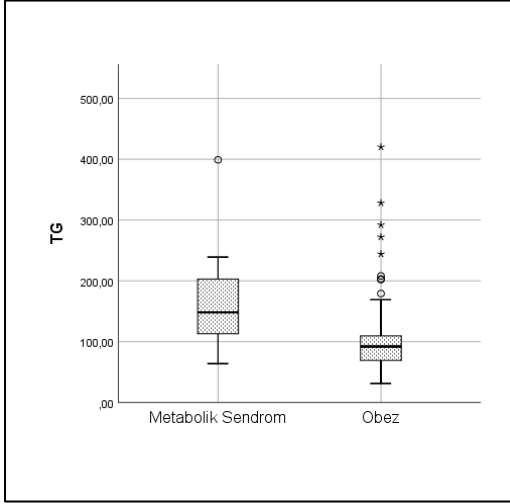
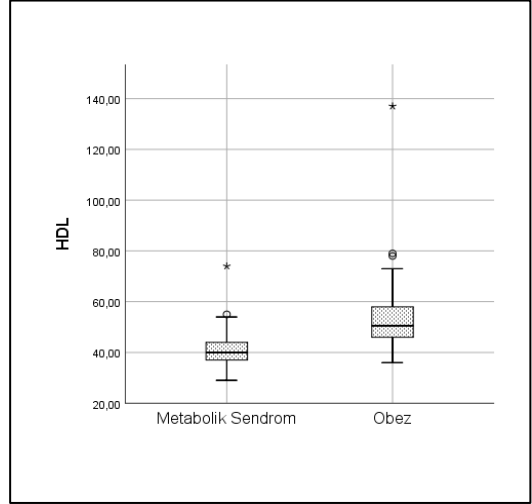
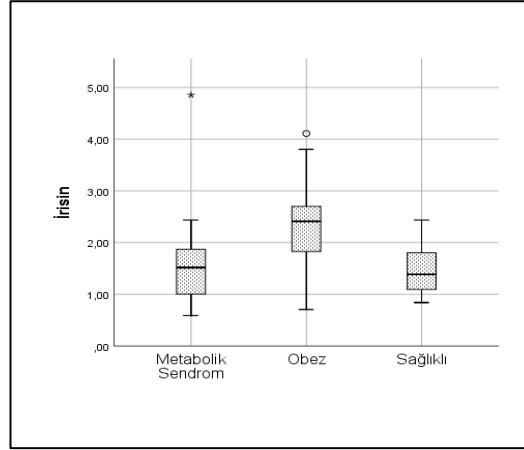
Şekil 10. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların insülin, HOMA-IR, trigliserit, HDL ve irisin değerlerinin karşılaştırılması. A: insülin; B: HOMA-IR; C: trigliserit; D: HDL; E: irisin.

A



B



C**D****E**

Çalışma sonuçlarımıza göre hepatosteatoz tanısı alan 79 hastanın 26'sı (%33) metabolik sendromlu, 53'ü (%67) metabolik sendromu olmayan obez hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 34'ü (%43) kız, 45'i (%56) erkek olup, hepatosteatozu olanların 52'sinde (%65,8) grade 1, 26'sında (%32,9) grade 2, 1'inde de (%1,3) grade 3 hepatosteatoz mevcuttu (Tablo 13).

Obez grupta hepatosteatoz tanısı olan toplam 53 hastanın 23'ü (%43,4) kız, 30'u (%56,6) erkekti. Bu grupta 13 hasta (%24,5) düzenli egzersiz yapıyorken, 40 hasta (%75,5) yapmıyordu. Metabolik sendromlu grupta hepatosteatoz tanısı alan toplam 26 hastanın 11'i kız (%73,3), 15'i erkekti (%57,7). Bu grupta 6 hasta (%23) düzenli egzersiz yapıyorken, 20 hasta (%77) yapmıyordu. Metabolik sendromlu ve obez grupta, cinsiyet ve egzersiz alışkanlığı ile hepatosteatoz varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda hepatosteatoz varlığının, hastaların demografik ve klinik verileri ile ilişkisi

		Metabolik Sendrom		P	Obez		P
		NAFLD (-)	NAFLD (+)		NAFLD (-)	NAFLD (+)	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	11 (73,3)	11 (42,3)	0,103	28 (62,2)	23 (43,4)	0,071
	Erkek	4 (26,7)	15 (57,7)		17 (37,8)	30 (56,6)	
Düzenli egzersiz	Yok	11 (73,3)	20 (77)	0,705	32 (71,1)	40 (75,5)	0,653
	Var	4 (26,7)	6 (23)		13 (28,9)	13 (24,5)	

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test

* Hasta grupları yüzde (%) şeklinde verilmiştir.

Metabolik sendromlu grup içerisinde hepatosteatozu olan hastaların medyan ALT düzeyi 33,5 IU/L (10-86 IU/L) saptanmış olup hepatosteatozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,013$). Hepatosteatozu olan ve olmayan metabolik sendromlu hastaların AST, TG, HDL düzeyleri ile günlük kalori alımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Metabolik sendromu olmayan obez grup içerisinde hepatosteatozu olan hastaların medyan ALT düzeyi 28 IU/L (6-103 IU/L) ve AST düzeyi 22 IU/L (11-51 IU/L) saptanmış olup hepatosteatozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Şekil 11). Hepatosteatozu olan ve olmayan obez hastaların TG ve HDL düzeyleri ile günlük kalori alımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda hepatosteatoz varlığının, hastaların kalori alımı ve laboratuvar verileri ile ilişkisi

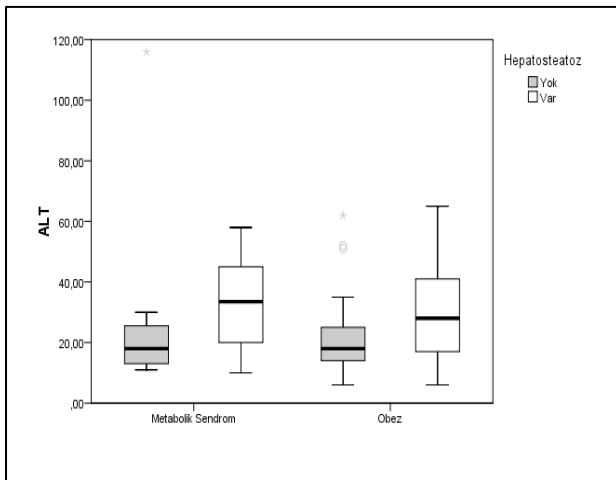
	Metabolik Sendrom		p	Obez		p
	NAFLD (-)	NAFLD (+)		NAFLD (-)	NAFLD (+)	
	Medyan (Min. – Max.)	Medyan (Min. – Max.)		Medyan (Min. – Max.)	Medyan (Min. – Max.)	
Kalori alımı (kkal/gün)	1910 (1480 – 2602)	1990 (1425 – 3542)	0,596	1634 (1230 – 2970)	1845 (1180 – 3067)	0,361
Trigliserit (mg/dl)	125 (64 – 399)	167,5 (80 – 239)	0,096	85 (35 – 203)	99 (31 – 420)	0,106
HDL (mg/dl)	40 (29 – 55)	40 (34 – 74)	0,728	52,5 (39 – 137)	50 (36 – 72)	0,055
AST (IU/L)	19 (11 – 77)	22 (11 – 43)	0,105	19 (11 – 44)	22 (11 – 51)	0,007
ALT (IU/L)	18 (11 – 116)	33,5 (10 – 86)	0,013	18 (6 – 62)	28 (6 – 103)	0,003

OneWay ANOVA; Post Hoc Test: Games Howell, Kruskal Wallis Test, Post Hoc Test: Dunn's Test, Mann Whitney U Test, Fisher Freeman Halton, Fisher Exact Test, Pearson Chi Square Test, Min.: Minimum, Max.: Maximum.

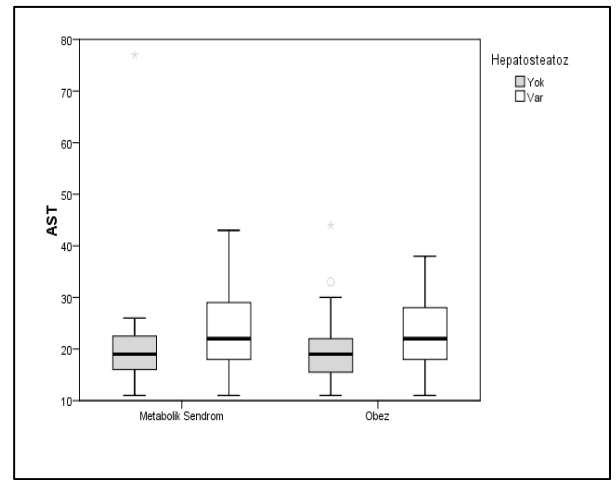
* Normal dağılım göstermeyen parametreler median (min-max) şeklinde verilmiştir.

Şekil 11. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez hastalarda hepatosteatoz varlığı ile transaminaz düzeyleri arasındaki ilişki. A: ALT; B: AST.

A



B



Çalışmamızda USG çekimi yapılan tüm obez olgular hepatosteatoz eşlik edip etmemesine göre iki grup halinde değerlendirildi. Hastaların AKŞ, insülin, AST, ALT, TG, HDL, irisin düzeyleri ve HOMA-IR skorları incelenip iki grup arasında kıyaslandı. Buna göre, hepatosteatozu olan grubun AST, ALT, TG düzeyleri ve HOMA-IR skorları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer yandan iki grubun AKŞ, insülin, HDL ve irisin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hepatosteatoz olan ve olmayan hasta gruplarının açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, AST, ALT, TG, HDL ve irisin değerlerinin karşılaştırılması*

	NAFLD (+) (n=79)	NAFLD (-) (n=60)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	91,05 ± 8,26	90,23 ± 6,77	0,523
İnsülin (µIU/ml)	19 (IQR=11,1)	15,5 (IQR=11)	0,053
HOMA-IR	4,51 (IQR=2,5)	3,65 (IQR=2,3)	0,038
AST (IU/L)	23,86 (IQR=11)	20,67 (IQR=6)	0,006
ALT (IU/L)	33,87 (IQR=27)	22,67 (IQR=)	<0,001
Trigliserit (mg/dl)	131,38 (IQR=87)	106,22 (IQR=50)	0,020
HDL (mg/dl)	47,97 (IQR=11)	52,45 (IQR=17)	0,051
İrisin (µg/ml)	1,89 ± 0,86	2,28 ± 0,63	0,066

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± SS şeklinde, normal dağılım göstermeyen parametreler kartiller arası mesafe (IQR) şeklinde verilmiştir.

İrisin düzeyleri metabolik sendromu olan ve olmayan obez grupta ayrı olarak incelenip, irisinin metabolik ve antropometrik parametreler ile ilişkisi ele alındı. Medyan irisin düzeyi metabolik sendromu olmayan obez grupta 2,41 µg/ml, metabolik sendromlu grupta ise 1,51 µg/ml olarak saptandı (Tablo 16). Ortanca irisin düzeyi NAFLD'si olan obez grupta 2,2 µg/ml, NAFLD'si olmayan obez

grupta 2,39 µg/ml olarak saptandı. NAFLD'si olan metabolik sendromlu grupta ortalanca irisin düzeyi 1,53 µg/ml iken, NAFLD'si olmayan metabolik sendromlu grupta 1,52 µg/ml olarak saptandı. İki grupta serum irisin düzeyleri ile NAFLD varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Çalışmaya alınan 41 metabolik sendromlu ve 101 obez olgunun, insülin direnci varlığı, hepatosteatoz varlığı, fizik muayene bulguları ve egzersiz alışkanlıkları ile irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların irisin düzeylerinin klinik bulgular ile ilişkisi*

	Metabolik Sendrom (n=41)		p	Obez (n=101)		p
	İrisin (µg/ml)	İrisin (µg/ml)		İrisin (µg/ml)	İrisin (µg/ml)	
	Med (Min – Max)	Med (Min – Max)		Ort. ± SS.	Ort. ± SS.	
	Yok	Var		Yok	Var	
Egzersiziz	1,55 (0,59 – 4,86)	1,31 (0,68 – 2,07)	0,389	2,33 ± 0,60	2,24 ± 0,83	0,612
Hepatosteatoz	1,52 (0,70 – 2,44)	1,53 (0,59 – 4,86)	0,966	2,39 ± 0,69	2,20 ± 0,65	0,199
Fizik muayene bulguları	1,31 (0,7 – 2,44)	1,62 (0,59 – 4,86)	0,276	2,22 ± 0,70	2,39 ± 0,64	0,231
İnsülin direnci	1,33 (0,60 – 2,44)	1,52 (0,59 – 4,86)	0,541	2,32 ± 0,76	2,31 ± 0,63	0,917

Independent samples T Test, Mann Whitney U Test, Pearson Correlation Test, Kendall's tau-b Test, r: Korelasyon Katsayısı, Med.:Medyan, Min.:Minimum, Max.:Maksimum, Ort.:Ortalama, SS.:Standart sapma.

* Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± SS şeklinde, normal dağılım göstermeyen parametreler median (min-max) şeklinde verilmiştir.

Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların irisin düzeyleri ile vücut kitle indeksi, günlük kalori alımları, HOMA-IR skorları, TG ve HDL düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Her iki grupta irisin düzeyi ile VKİ (MS için $r=-0,014$, obezler için $r=-0,067$), HOMA-IR skoru (MS için $r=-0,059$, obezler için $r=-0,046$) ve TG düzeyi (MS için $r=-0,024$, obezler için $r=-0,025$) arasında negatif korelasyon bulundu; fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 21).

Metabolik sendromlu olgularda günlük kalori alımı ($r=0,007$) ve HDL düzeyi ($r=0,044$) ile irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu. Obez olgularda ise günlük kalori alımı ($r=-0,09$) ve HDL düzeyi ($r=-0,008$) ile irisin düzeyi arasında negatif korelasyon bulunurken bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların vücut kitle indeksi, günlük kalori alımı, HOMA-IR skorları, trigliserit ve HDL düzeylerinin irisin düzeyleri ile korelasyonu

	Metabolik Sendrom		Obez	
	r (irisin için)	p	r (irisin için)	p
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0,014	0,904	-0,067	0,342
Kalori alımı (kcal/gün)	0,007	0,981	-0,090	0,412
HOMA-IR	-0,059	0,606	-0,046	0,528
Trigliserit (mg/dl)	-0,024	0,827	-0,025	0,725
HDL (mg/dl)	0,044	0,698	-0,008	0,907

Independent samples T Test, Mann Whitney U Test, Pearson Correlaction Test, Kendall's tau-b Test, r: Korelasyon Katsayısı.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında obezite, neden olduğu komplikasyonlar ve hayatın ilerleyen dönemlerinde getirdiği komorbiditeler nedeniyle önemli bir pediatrik halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de obezite sıklığı giderek artmakta olup etiyolojide sıklıkla kalori alımı ve tüketimi arasındaki denge bozukluğu sorumlu olsa da genetik faktörler, çevresel faktörler, günlük aktivite yetersizliği, beslenme alışkanlıkları ve hormonal faktörler suçlanmaktadır.

Çocukluk çağında başlayan obezite, beraberinde gelişen insülin direnci nedeniyle tip 2 diyabetin, eşlik eden dislipidemi ve hipertansiyon ile beraber metabolik sendromun gelişmesine yol açarak yetişkin çağda kardiyovasküler hastalıklar dahil birçok komorbiditeye zemin hazırlamaktadır. Karbonhidrat ağırlıklı beslenme, aktivite yetersizliği ve genetik faktörler obezite gelişiminde suçlanan başlıca faktörlerdendir. Uygun diyet ve fiziksel aktivitede artış insülin direnci, dislipidemi ve glukoz toleransına olumlu etkiler sağlarken kardiyovasküler komplikasyonların da kontrol altına alınmasını kolaylaştırır (33).

Çocuklarda obezite ve fazla kiloluluk tanımları yaş ve cinsiyete göre VKİ persentilleri kullanılarak yapılır. Pediatrik endokrin topluluğu 2017 kılavuzuna göre, 2 yaş üstü çocuk olgularda VKİ'nin 95. persentil ve üzerinde olması obezite, 85.-95. persentiller arasında olması ise fazla kiloluluk olarak kabul edilir (22).

Metabolik Sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glikoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı gibi sistemik bozuklukların bir

arada bulunduğu sistemik bir hastalıktır. Erişkinlere kıyasla daha az görölmesine karşın, çocuk ve adolesanlarda tüm dünyada artan obezite sıklığına paralel olarak metabolik sendrom prevalansında da artış olmaktadır (35, 39, 40).

Çocukluk dönemi ve adolesan dönem için metabolik sendrom tanımları, yetişkinler için kullanılan tanımlardan daha çeşitlidir. 1998 yılında DSÖ, 2001 yılında NCEP-ATP III tarafından geliştirilen tanımlamadan sonra IDF, 2007'de uluslararası bir uzman grubunu bir araya getirip, bir konsensüs tanımı geliştirmiştir (35). Günümüzde pediatrik popölasyonlarda metabolik sendromun tanımlanıp tanımlanamayacağı, hangi yaş gruplarında tanımlanabileceğı ve tanımlanırsa hangi kriterlerin kullanılacağı konusunda açık bir fikir birliğı yoktur.

Pediatrik popölasyonda artan obezite sıklığından ötürü, pediatrik popölasyonda NAFLD, en yaygın kronik karaciğer hastalıklarından biri olarak görölmektedir (51). Tanı yöntemi tercihine göre değışmekle beraber, genel popölasyonda prevalansın %3-12 arasında olduğu ancak bu oranın obez olgularda %70-80'e yükseldiğı tahmin edilmektedir (53). Etiyolojide beslenme bozuklukları, genetik ve metabolizma hastalıkları, zehirlenmeler, ilaç kullanımı gibi çeşitli klinik durumlar suçlanmakla beraber son çalışmalar hepatosteatozu, çocuklarda ve gençlerde tarif edilen metabolik sendromun hepatik bir belirtisi olarak tanımlamaktadır. Tanıda AST, ALT, TG, LDL, HDL gibi biyokimyasal parametreler ile ultrasonografi tercih edilmekte olup kesin tanı biyopsi ile elde edilebilir.

İrisin, obezite ve metabolik sendrom patofizyolojisinde yeri olduğu öne sürölen yeni bir miyokindir (6-8). İskelet kasında bir transmembran protein olan FNDC5'in proteazlar aracılığıyla parçalanması sonucu üretilen irisin, UCP1 ekspresyonunu arttırarak beyaz yağ dokusuna, kahverengi yağ dokusuna benzer özellikler kazandırır ve bu sayede termogeneze, enerji harcanması ve glukoz metabolizması üzerine eder (16, 18).

Glukoz metabolizması ve lipit homeostazisinde, kardiyovasküler ve endotel fonksiyonlarında rolü olduğu düşünölen irisinin, egzersiz, obezite, diyet, kronik hastalıklar ve farklı farmakolojik ajanlar dahil olmak üzere vücuttaki fizyolojik seviyelerini etkileyen birçok faktör bulunmuştur (77). Literatürde irisinin vücuttaki salınımını etkileyen bu faktörlerle ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğın irisinin obezite ile ilişkisini araştıran çalışmalarda iskelet kası ve yağ dokusunda FNDC5' in azalmış ekspresyonunun obeziteden kaynaklandığını ileri süren çalışmaların yanında (66, 88), obezite ve FNDC5/irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (19, 86).

Çalışmamızda hastalar, metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular ve sağlıklı olgular olmak üzere üç grup şeklinde incelenip demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Metabolik sendromlu olguların vücut ağırlığı, diğer obez olgular ve sağlıklı olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların VKİ değerleri sağlıklı olgulara göre yüksek saptanırken ($p<0,05$), metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,161$).

Kırkbir metabolik sendromlu ve 101 metabolik sendromu olmayan obez hastanın tetkik ve ölçüm sonuçlarına göre, metabolik sendrom eşlik eden grubun açlık insülin, trigliserit düzeyleri ve HOMA-IR skorları daha yüksek, HDL düzeyleri daha düşük olarak belirlendi ($p<0,05$). Metabolik sendrom eşlik eden grupta bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri de daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Liang J. ve arkadaşları obez çocuklar üzerinde yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada benzer şekilde, metabolik sendromlu olgularda bel çevresi, sistolik-diyastolik kan basınçları, açlık insülini, HOMA-IR ve trigliserit düzeylerini diğer obez olgulara göre anlamlı olarak yüksek ve HDL düzeylerini düşük bulmuşlardır (102). Bu sonuçlar literatürde yer alan kriterler ışığında, çocukluk çağı metabolik sendromunun değerlendirilmesinde, bel çevresi, kan basıncı ölçümü ile açlık insülini, TG ve HDL değerleri ile HOMA-IR skorlamasının anlamlı olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte metabolik sendromu olan ve olmayan obez olguların, insülin direncine işaret edebilecek fizik muayene bulguları, açlık kan şekeri, HbA1C, AST, ALT değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu durumun, hasta gruplarındaki sayıların yetersizliğinden, eşitsizliğinden ve/veya bazı hastalarda eksik tetkik çalışılmış olması nedenleri ile olabileceği düşünüldü.

Çalışmaya alınan obez olguların %54,1'inde, metabolik sendromlu olguların ise %63,4'ünde hepatosteatoz saptandı. İki grup arasında hepatosteatoz varlığının yanında, dereceleri açısından da istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Boyraz M. ve arkadaşlarının 451 obez çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada, hepatosteatozun obez olgularda %48,1, metabolik sendromlu olgularda %72,9 oranında görüldüğü, bunun yanında hepatosteatoz derecesi ile metabolik sendrom gelişim riski arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır (58). NAFLD'nin sadece bir karaciğer hastalığı değil, aynı zamanda mevcut metabolik bozukluğu yansıtan erken bir mediatör olabileceği ve abdomen ultrasonografisinin metabolik sendrom taramasında faydalı olabilecek bir yöntem olduğu savunulmuştur. Marchesini G. ve arkadaşlarının biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD olan 304 erişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise, metabolik sendromlu olgularda diğer obez olgulara kıyasla NASH

riskinin daha yüksek olduğu ve metabolik sendrom varlığının daha şiddetli nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis ile ilişki olduğu gösterilmiştir (103).

Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda NAFLD açısından fark saptanmamasının, hasta sayısının ve izlem süresinin kısıtlı olması, obez grupta USG çekimi yapılamayan hastaların olması ve izlem süresince kontrol USG çekimi yapılamamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda, hepatosteatoz varlığı ile cinsiyet, egzersiz alışkanlıkları, kalori alımı, TG, HDL, AST ve ALT düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Hepatosteatozu olan obez grupta medyan ALT düzeyi 28 IU/L (6-103 IU/L) iken metabolik sendromlu grupta 33,5 IU/L (10-86 IU/L) saptandı. Her iki grupta ALT yüksekliği ve obez grupta AST yüksekliği, hepatosteatoz varlığı açısından anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ayrıca hepatosteatoz varlığının tüm obez olgularda metabolik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde, hepatosteatoz saptadığımız hastalarda HOMA-IR skorları, AST, ALT ve TG düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$), AKŞ, insülin ve HDL düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Elizondo-Montemayor L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatosteatozun obez ve metabolik sendromlu olgularda, sağlıklı olgulara kıyasla daha sık görüldüğü ve ALT yüksekliğinin hepatosteatoz eşlik eden hastalarda anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (104). Bu çalışmaların ışığında hepatosteatoz tanısında altın standart olan biyopsinin uygulama zorluğu ve pahalı olması nedeniyle, karaciğer hasarı ve yağ birikimi ile ilişkilendirilen ALT düzeyinin ölçümünün, obez çocuklarda bir tarama testi olarak kullanılabileceği konusundaki görüşler desteklenmiştir.

Obezitede irisinin rolü ile ilgili literatürde pek çok insan ve hayvan çalışmaları mevcut olmakla beraber, çocukluk yaş grubunda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Shim YS. ve arkadaşlarının 96 çocuk olgu üzerinde yaptığı çalışmada, sağlıklı, obez ve metabolik sendrom olarak ayrılan üç grupta irisin düzeyleri ve diğer antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikler kıyaslanmıştır. Bu çalışmada obez olgularda sağlıklı olgulara göre, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık insülin ve TG seviyeleri ve HOMA-IR skorları daha yüksek bulunurken, HDL ve irisin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (6). Obez ve metabolik sendromlu olgular kendi içinde kıyaslandığında ise metabolik sendromlu bireylerin irisin düzeyleri, obez olgulara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlarla irisinin, metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ve ileride serolojik bir gösterge olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bir diğer çalışmada anoreksiya nervosa tanılı, normal kilolu ve obez hastalar serum irisin düzeyi açısından karşılaştırılmış ve obez olgularda irisin düzeyi diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptanmıştır (14). VKİ artışıyla beraber daha yüksek irisin seviyeleri elde edilen bu çalışmada,

obezlerde artan yağ dokusuyla birlikte irisin düzeyindeki artışın beklenen bir bulgu olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda 59 sağlıklı ve 142 metabolik sendrom tanısı olan ve olmayan obez olgunun irisin düzeyleri karşılaştırıldığında, obez olan grupta, sağlıklı kontrollere ve metabolik sendromlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler elde edilmiştir ($p<0,05$). Literatürdeki bazı çalışmalarda metabolik sendromun eşlik ettiği obez olgularda diğer obez olgulara kıyasla, irisin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6, 11, 13). İrisin seviyeleri, metabolik sendrom bileşenlerinden olan bel çevresi, kan basıncı, trigliserit ve açlık kan şekeri düzeyleri ile doğru orantılı ve HDL ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte irisin düzeyinin obez olgularda, VKİ, bel çevresi, insülin direnci varlığı ve diğer metabolik parametrelerle korelasyonu olmadığını ve sağlıklı olgularda daha yüksek saptandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (15, 16, 17). Bu çalışmalarda, FNDC5 geninin kas dokusunda yağ dokusuna oranla çok daha fazla eksprese olması nedeni ile, obezlerde kas/yağ dokusu oranındaki azalmanın saptanan serum irisin düzeyi düşüklüğünü açıklayabileceği öne sürülmüştür.

Bu çalışmada, irisinin genel gruplar arasındaki ortalama düzeyleri haricinde, metabolik parametreler, antropometrik ölçümler, egzersiz alışkanlıkları, kalori alımı, insülin direncine işaret edecek fizik muayene bulgularının varlığı ve hepatosteatoz ile ilişkisi de incelendi. Vücut kitle indeksleri ile irisin düzeyleri arasındaki ilişki metabolik sendrom eşlik eden ve etmeyen obez olgular arasında değerlendirildiğinde, metabolik sendromlu ($r=-0,067$) ve obez grupta ($r=-0,014$) VKİ ile irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunurken, bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi ($p<0,05$). Literatürdeki çoğu çalışmada irisinin, VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (12, 13, 14, 90, 92). Elizondo-Montemayor L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, malnütrisyonu olan çocuklarda plazma irisin düzeyinin sağlıklı kontrollerden ve obezlerden düşük olduğu, obez çocuklarda ise sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı görülmüştür (104). Bunun sonucunda VKİ'nin plazma irisin düzeyini belirleyici en önemli faktör olduğu savunulmuştur. Ayrıca malnütrisyonlu hastalarda plazma irisin düzeyi düşüklüğünün, enerji tüketimini kısıtlamak ve kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü azaltmak amacıyla vücudun bir savunma mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda metabolik sendrom eşlik eden ve etmeyen obez olguların, egzersiz yapma durumları ile irisin düzeyleri karşılaştırıldığında, düzenli egzersiz yapanlarda ortalama irisin düzeyi daha düşük saptandı; fakat egzersiz alışkanlığı ile irisin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Bu durumun katılımcıların egzersiz sürelerinin ve türlerinin belirlenmesinde kullandığımız

yöntemin güvenilir olmayabileceği ve/veya alınmış olan örneklerin egzersizin hemen sonrasında alınamamış olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Literatürde egzersizin, FNDC5 ekspresyonu ve plazma irisin seviyesinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmaların yanında (7, 68), egzersiz ve irisin düzeyi arasında pozitif veya negatif ilişki olmadığı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (8, 86, 87). Huh JY. ve arkadaşlarının erişkinler üzerinde yaptığı bir çalışmada, egzersiz sonrası kan irisin düzeylerinde belirgin yükselme olduğu, fakat bu değişimin metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerde farklılık göstermediği öne sürülmüştür (10). Sonuçlardaki bu tutarsızlık, egzersizin çeşit, yoğunluk ve süresindeki farklılıklar ile açıklanabilir.

İrisin ile ilişkisini incelediğimiz bir diğer parametre hepatosteatoz varlığı idi. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını önlemede ve tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri ve fiziksel egzersiz önerilmektedir. Düzenli yapılan egzersiz hem hepatik hem de ekstra-hepatik insülin duyarlılığını artırarak, özellikle glukoz ve lipit homeostazı ile ilişkili olan insülin metabolizması üzerine sinerjistik etki etmektedir. Uzun süreli yaşam tarzı değişikliklerinin karaciğer histolojisini steatoz derecesi, hepatik lobüler inflamasyon, hepatosit balonlaması ve NAFLD aktivite skoru açısından iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Bunun yanında, fiziksel aktivite ile artan serum irisin düzeylerinin hem enerji harcanmasının sağlayarak hem de insülin duyarlılığını artırarak NAFLD prognozunda etkili olabileceği düşünülmektedir (97). Bu çalışmamızda tüm obez olgulara abdomen USG yapıp, yağlanma varlığı ve derecesi değerlendirildiğinde, metabolik sendromlu hastaların %63,4'ünde ve diğer obez hastaların %54,1'inde hepatosteatoz saptandı. Tüm obez olguların irisin seviyeleri ile NAFLD varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,066$). Bunun yanında hastalar metabolik sendrom eşlik edip etmemesine göre iki ayrı grup halinde de incelendiğinde de hepatosteatoz varlığı ile irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Bu sonucun, hasta sayısının her iki grupta eşit dağılmamasından, her iki grupta USG çekilemeyen olguların varlığından ve seçilen tanı yönteminin sensitivitesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Obeziteye sekonder gelişen insülin direnci, metabolik sendromun ortaya çıkmasına neden olan başlıca faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Günümüzde insülin direncini belirlemede en sık kullanılan HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) yöntemine göre, prepubertal dönemde 2,5 ve pubertal dönemde 3,16'nın üzeri değerler insülin direnci açısından anlamlı kabul edilmektedir. Caceres M. ve arkadaşlarının 61 obez çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, insülin direnci için anlamlı olan HOMA-IR değeri 3,5 üzeri kabul edilmiş, çalışmaya alınan olguların %39,4'ünde insülin direnci saptanmıştır (105). Aynı çalışmada insülin direnci ile hipertansiyon ve

trigliserit yüksekliği arasında güçlü bir korelasyon saptanmış ancak akantozis nigricans varlığı ile ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda, metabolik sendromlu olguların %73,2' sinde, diğer obez olguların ise %60,4'ünde insülin direnci saptandı. Her iki grupta da irisin düzeyleri ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Fizik muayene bulgusu insülin direnci varlığını düşündüren olguların ortalama irisin düzeyleri daha yüksek saptanmasına karşın, her iki grupta fizik muayene bulguları ve kalori alımları ile irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Reinehr T. ve arkadaşlarının 60 obez çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada, irisin seviyeleri insülin direnci olan obez çocuklarda daha yüksek saptanmıştır (11). Bunun aksine Morreno-Navarrete JM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, insülin direnci olan vakalarda kas dokuda FNDC-5 ekspresyonunun azaldığını ve kan irisin düzeylerinin düştüğünü göstermiştir (17). Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında bazıları, irisinin insülin direncine karşı koruyucu etkisi olduğunu ileri sürmüştür. Bazıları ise irisin düzeyi yüksekliğinin obezlerde artmış yağ dokusu ve azalmış enerji yıkımına bağlı olabileceğini savunmuştur. Güvenilir sonuçlar için çocukluk çağında yapılacak daha geniş çaplı ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden bir diğeri ise obez olgularda, irisinin trigliserit ve HDL düzeyleri ile ilişkisi idi. Shim YS. ve arkadaşlarının sağlıklı ve obez olgular üzerinde yaptığı çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda diğer obez olgulara kıyasla ortalama irisin düzeyi daha düşük bulunmuş, metabolik sendrom parametreleri ile irisin arasındaki ilişki incelendiğinde ise, trigliserit düzeyi ile negatif, HDL düzeyi ile pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (6). Bu bulgular irisinin hormon duyarlı lipaz, adipoz trigliserit lipaz ve yağ asidi bağlayıcı protein-4 ekspresyonunu düzenleyerek lipit birikimini azalttığı görüşünü desteklemektedir (82). Diğer yandan bu çalışma sonuçlarının aksine Reinehr T. ve arkadaşlarının, obez ve sağlıklı 60 olgudan oluşan bir grubun 1 yıllık izlemi sonucu elde ettiği verilerde, trigliserit düzeyi ile irisin arasında pozitif yönde, HDL düzeyi ile negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (11).

Çalışmamızda, metabolik sendrom eşlik eden ($r=-0,024$) ve etmeyen ($r=-0,025$) obez olgularda trigliserit ve irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p>0,05$). Bununla birlikte metabolik sendromlu olgularda, HDL düzeyi ile irisin arasında pozitif bir ilişki olduğu ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bu durumun, çalışmaya aldığımız hasta gruplarının sayı farklılığından ve lipit düzeylerinin diyet içeriklerinden bağımsız değerlendirilmesinden kaynaklanabileceği düşünöldü.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, santral obezitenin en önemli göstergelerinden biri olan bel çevresi ölçümü haricinde vücut yağ kütlelerini gösterecek kol çevresi ölçümü, cilt altı yağ kalınlığı gibi ölçümler yapılamamasıydı. İrisinin yüksek oranda kas dokudan sentezlenen bir miyokin olduğu düşünülürse, literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi, hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde olguların yağ ve kas kütlelerine göre oranlarının belirlenmesi önem arz etmektedir. Bunun yanında hasta grupları, yaş, cinsiyet ve hasta sayısı olarak eşit dağılım göstermediğinden değerlendirilen ve kıyaslanan parametreler açısından sonuçların güvenilirliğini etkileyebileceği düşünüldü. Çalışmamızda kısıtlılık yaratan diğer faktör, hastalardan aldığımız anamnezlerde egzersiz süresi, sıklığı açısından edinilen verilerin güvenilir olmaması, egzersiz süreleri ile ilişki sorgulanmamasıydı. Hasta gruplardan alınan örneklerin egzersizin hemen sonrasında alınamamasının yanında, tetkik edilen kontrol grubun egzersiz alışkanlıkları da sorgulanmadı. Bu durum, üç grup arasında irisin düzeyinin kıyaslanması ve istatistikler açısından kısıtlılık oluşturdu. Ayrıca sağlıklı olgularda sadece irisin düzeyi bakılması nedeniyle, dislipidemi veya insülin direnci varlığının bilinmemesi, beslenme öykülerinin alınmaması ve rastlantısal NAFLD'nin gösterilememesi çalışmamızda kısıtlılık oluşturan diğer bir faktördü.

Bu çalışmanın sonucunda sağlıklı olgularla kıyaslandığında, metabolik sendromu olan veya olmayan obez olgularda daha yüksek vücut ağırlığı ve VKİ değerleri elde edildi ($p<0,05$). Metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular karşılaştırıldığında, metabolik sendromlu olguların vücut ağırlığı, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinin yanı sıra insülin, TG düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu ve HDL düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer yandan hepatosteatozun obezite ve metabolik sendromla ilişkisi incelendiğinde iki grubun USG bulgularında anlamlı fark saptanmadı; fakat laboratuvar verileri ele alındığında, ALT yüksekliğinin hepatosteatozla ilişkisi olduğu gösterildi ($p<0,05$). Tüm obez olguların USG sonuçları incelendiğinde ise NAFLD saptanan hastalarda AST ($p=0,006$), ALT ($p<0,001$), TG ($p=0,02$) düzeyleri ile HOMA-IR skorları ($p=0,038$) anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tüm bu sonuçlar açısından günümüzde, obezite ve metabolik sendrom patofizyolojisinde yeri olduğu öne sürülen ve çeşitli metabolik bozuklukların tedavisi için terapötik ajanların geliştirilmesinde potansiyel bir yardımcı olarak görülen irisinin, çocukluk yaş grubunda beslenme, metabolik parametreler ve hepatosteatoz ile ilişkisinin ortaya koyulması için daha çok sayıda ve daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaşları 10-17 arası değişen 59 sağlıklı, 41 metabolik sendromu olan ve 101 metabolik sendromu olmayan obez olgu dahil edildi.
2. Metabolik sendrom tanısı, NCEP-ATP III' ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterleri doğrultusunda konuldu.
3. Metabolik sendromlu obez grubun yaş ortanca değeri 13, obez grubun 12, kontrol grubunun ise 14 olarak saptandı.
4. Metabolik sendromlu obez grubun 22'si (%53,6) kız, 19'u (%46,4) erkek, obez grubun 52'si (%51,4) kız, 49'u (%48,6) erkek, kontrol grubunun ise 34'ü (%57,6) kız, 25'i (%42,4) erkek idi.
5. Literatürle benzer şekilde, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları en yüksek metabolik sendromlu obez grupta, daha sonrasında obez grup ve en düşük olarak kontrol grubunda saptandı ($p<0,001$).
6. Metabolik sendromlu grubun 3 günlük diyet listelerine göre ortalama kalori alımı 1962 (Min-maks: 1425-3542 kkal) kkal, obez grubun ise 1800 (Min-maks: 1180-3067 kkal) kkal olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
7. Metabolik sendromlu obez grupta düzenli egzersiz yapan 9 hasta (%22,5), yapmayan 31 hasta (%77,5) vardı. Obez grupta ise düzenli egzersiz yapan 28 hasta (%27,7), yapmayan 73 hasta (%72,3) vardı. Bu iki grup arasında egzersiz alışkanlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
8. Hepatosteatozu olan 79 hastanın 26'sı (%32,9) metabolik sendromlu, 53'ü (%67,1) ise sadece obez hastaydı. Metabolik sendromlu grubun 14'ünde (%53,8) grade 1, 11'inde (%42,3) grade 2, 1'inde (%3,9) ise grade 3 hepatosteatoz saptandı. Obez grubun 38'inde (%71,6) grade 1, 15'inde (%28,4) grade 2 hepatosteatoz saptandı. İki grup arasında hepatosteatoz varlığı ve derecelendirmesi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
9. İnsülin direnci HOMA-IR yöntemine göre belirlenerek yaş grubuna göre pubertal dönem için geçerli olan 3,16'nın üzeri değerler anlamlı kabul edildi. Metabolik sendromlu obez grupta

ortalama HOMA-IR 4,3 (Min-maks: 2,2-9,4), obez grupta ise 3,4 (Min-maks: 0,5-10) olarak saptandı ($p=0,006$). Bu sonuçlara göre metabolik sendromlu grupta 30 hasta (%73,2), obez grupta ise 58 hastada (%60,4) insülin direnci mevcuttu. İnsülin direnci varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

10. Metabolik sendromlu olgularda ortalama insülin değeri (19,5 μ IU/ml) ve TG değeri (148 mg/dl), diğer obez olguların ortalama insülin (15,9 μ IU/ml) ve TG değerine (92 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Bununla birlikte, metabolik sendromlu olguların ortalama HDL düzeyi (40 mg/dl), obez olgular (50,5 mg/dl) ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). Çalışılan diğer parametreler (AKŞ, HbA1C, TSH, T4, AST, ALT) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
11. Metabolik sendromlu obez ve yalnızca obez olgularda hepatosteatoz varlığı ile karşılaştırılan parametrelerde; cinsiyet, egzersiz alışkanlığı, kalori alımı ve lipit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grupta hepatosteatozu olanların ALT düzeyleri olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Obez grupta hepatosteatoz varlığı ile AST yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0,007$), metabolik sendrom olan grupta bu ilişki gösterilemedi ($p>0,05$).
12. Tüm obez olgular USG sonuçlarına göre NAFLD varlığı açısından iki grup halinde incelendiğinde, NAFLD saptananların HOMA-IR skorları ($p=0,038$), AST ($p=0,006$), ALT ($p<0,001$) ve TG ($p=0,02$) düzeyleri NAFLD saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İki grup arasında AKŞ, insülin, HDL ve irisin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
13. Çalışmaya alınan 201 olguda çalışılan irisin değerleri; sağlıklı grupta ortalama 1,38 (Min-maks: 0,84-2,43) μ g/ml, metabolik sendromlu obez grupta 1,5 (Min-maks: 0,59-4,85) μ g/ml, obez grupta ise 2,4 (Min-maks: 0,7-4,11) μ g/ml olarak saptandı. Üç grup irisin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

14. Metabolik sendromlu ve obez gruplar arasında irisin düzeyleri ile metabolik, klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde, hepatosteatoz ve insülin direnci varlığı, kalori alımı ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
15. Her iki grupta düzenli egzersiz yapanlarda ortalama irisin düzeyi yapmayanlara oranla düşük saptandı. Fizik muayene bulgusu mevcut olan olgularda irisin düzeyleri daha yüksek saptanırken, VKİ (obez grupta $r=-0,067$, MS grupta $r=-0,014$), TG düzeyleri (obez grupta $r=-0,025$, MS grupta obez grupta $r=-0,024$) ve HOMA-IR skorları (obez grupta $r=-0,046$, MS grupta obez grupta $r=-0,059$) ile negatif korelasyon gösterildi. Fakat incelenen tüm bu alt parametreler ile irisin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$)

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation report of the Commission on Ending Childhood Obesity 2016
2. Züleyha A, İlker E, Yeşim U. A Meta-Analysis and an Evaluation of Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in Turkey: 1990 through 2015. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018; 10: 59–67
3. Molleston JP, White F, Teckman J, *et al*. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97: 2460-2
4. Nanda K. Non-alcoholic Steatohepatitis in Children. *Pediatric Transplantation*. 2004; 8: 613-8.
5. De Bruyne RM, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatology International*. 2010; 4: 375-85.
6. Shim YS, Kang MJ, Yang S, *et al*. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocrin Journal*. 2017; 65: 23-31
7. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, *et al*. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-8.
8. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ*. 2014; 2: e605.
9. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, *et al*. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2013 Jul-Aug; 27: 365-9

10. Huh JY, Siopi A, Mougios V, *et al.* Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100: E453-7
11. Reinehr T, Elfers C, Lass N, *et al.* Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100: 2123–30
12. Jang HB, Kim HJ, Kang JH, *et al.* Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism*. 2017; 73: 100-8.
13. De Meneck F, Victorino de Souza L, Oliveira V, *et al.* High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutritional, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018; 28: 756-64.
14. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, *et al.* Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity–correlation with body mass index. *Peptides*. 2013; 39: 125–130
15. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, *et al.* Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. 2014; 46: 674–7
16. Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, *et al.* Irisin, two years later. *International Journal of Endocrinology*. 2013; 2013: 746281
17. Morreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, *et al.* Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98: E769-78.

18. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis, a critical update. *Peptides*. 2014; 54: 89-100.
19. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, *et al.* Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *The Journal of Physiology*. 2013; 591: 5393-400.
20. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, *et al.* Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22: 1701-8.
21. WHO Technical Report Series 894, OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC. Report of a WHO Consultation, 2000.
22. Pediatric Obesity–Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2017.
23. Overweight and Obesity, Trends in Childhood, CDC National Health and Nutrition Examination Survey, 2011.
24. Çalışır H, Karaçam Z. The prevalence of overweight and obesity in primary school children and its correlation with sociodemographic factors in Aydın, Turkey. *International Journal of Nursing Practice*. 2011; 17: 166–73
25. Dünder Y, Evliyaoğlu O, Hatun S. Short stature and obesity in school children: A neglected problem. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2000; 9: 19-22
26. Eksen M, Eksen S, Karakuş A. Muğla Merkez İlköğretim Okulları Anasınıfı Öğrencilerinde Kan Basıncı, Kilo, Boy, Beden Kitle İndeksi Değerleri ile Obezite ve Hipertansiyon Durumlarının İncelenmesi. *Journal of Human Sciences*. 2004; 1: 1-9

27. Perusse L, Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility in dietary variations. *Annals of Medicine*. 1999; 31: 19-25.
28. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies and TIA Sorensen. *International Journal of Obesity*. 2010; 34: 29–40
29. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo Jr CA, *et al*. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001; 285: 2461-7.
30. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, *et al*. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 1999; 319: 147e50.
31. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, *et al*. Exercise and Insulin Resistance in Youth: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2014; 133: e163-74.
32. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Comprehensive Physiology*. 2013; 3: 1–58.
33. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr., *et al*. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 109: 551-56.
34. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017; 28: 25–42.
35. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, *et al*. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007; 8: 299–306

36. Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Medica*. 2005; 47: 201-10.
37. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, *et al*. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95: 5189–98.
38. Singh Y, Garg MK, Tandon N, *et al*. A Study of Insulin Resistance by HOMA-IR and its Cut-off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013; 5: 245–51.
39. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2013; 11: 71-80.
40. Ağırbaşı M, Çakır S, Özme S, *et al*. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism*. 2006; 55: 1002-6.
41. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2013; 43: 114-23.
42. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. From the American Academy of Pediatrics. Clinical Report. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171603
43. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabism Clinics of North America*. 2014; 43: 1-23.

44. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356–9.
45. Cook S, Weitzman M, Auinger P, *et al*. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*. 2003; 157: 821–7
46. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, *et al*. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 110: 2494–7
47. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, *et al*. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2004; 145: 445–51
48. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. World Health Organization. Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance (1999).
49. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents-criteria for diagnosis. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2009; 1: 20.
50. Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, *et al*. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Current Health Sciences Journal*. 2014; 40: 170–6.
51. Alisi A, Manco M, Vania A, *et al*. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *The Journal of Pediatrics*. 2009; 155: 469-74.

52. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148: 547-55.
53. Alisi A, Feldstein AE, Villani A, *et al.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach. *National Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 9: 152-61.
54. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, *et al.* Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1388-93.
55. Wiegand S, Keller KM, Röbl M, *et al.* Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *International Journal of Obesity*. 2010; 34: 1468-74.
56. Yüksel F, Türkkan D, Yüksel İ, *et al.* Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents. *Hippokratia*. 2012; 16: 61–65.
57. Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *Northern clinics of Istanbul*. 2016; 3: 111–7.
58. Boyraz M, Hatipoğlu N, Sarı E, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obesity Research and Clinical Practice*. 2014; 8: e356-63.
59. Wree A, Schlattjan M, Bechmann LP, *et al.* Adipocyte cell size, free fatty acids and apolipoproteins are associated with non-alcoholic liver injury progression in severely obese patients. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014; 63: 1542-52.
60. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, *et al.* Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011; 53: 448-57.

61. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842-53
62. Yu J, Marsh S, Hu J, *et al*. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: Interplay between diet, gut microbiota, and genetic background. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016; 6: 1-13
63. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, *et al*. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2008; 40: 1461-5.
64. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, *et al*. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003; 37: 1286–92.
65. Kim SH, Lee JM, Kim JH, *et al*. Appropriateness of a donor liver with respect to macrosteatosis: application of artificial neural networks to US images-initial experience. *Radiology*. 2005; 234: 793-803.
66. Lu Y, Li H, Shen SW, *et al*. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids in Health and Disease*. 2016; 15: 93.
67. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15: 6017-22.
68. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, *et al*. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61: 1725-38.

69. Keating SE, Hackett DA, George J, *et al.* Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2012; 57: 157–66.
70. Lee S, Deldin AR, White D, *et al.* Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: a randomized controlled trial. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2013; 305: E1222–E1229.
71. Mitchel EB, Lavine JE. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 40: 1155-70.
72. Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Medicine*. 2009; 41: 265-78.
73. Cypess AM, Lehman S, Williams G, *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 1509-1517.
74. Arias-Loste MT, Ranchal I, Romero-Gómez M, *et al.* Irisin, a Link among Fatty Liver Disease, Physical Inactivity and Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15: 23163-23178.
75. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins--what is their physiological role? *Free Radical Biology and Medicine*. 2007; 43: 1351-71.
76. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-8.
77. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 474: 22-8.

78. Mahgoub MO, D'Souza C, Reem SMH, *et al.* An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 2018; 104: 15-23
79. Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, *et al.* Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014; 16: 711-8.
80. So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2016; 78: 237-47.
81. Xin C, Liu J, Zhang J, *et al.* Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International Journal of Obesity*. 2016; 40: 443-51.
82. Xie C, Zhang Y, Tran TD, *et al.* Irisin Controls Growth, Intracellular Ca²⁺ Signals, and Mitochondrial Thermogenesis in Cardiomyoblasts. *PLoS One*. 2015; 10: e0136816.
83. Jiang M, Wan F, Wang F, *et al.* Irisin relaxes mouse mesenteric arteries through endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015; 468: 832-6.
84. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, *et al.* The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2014; 306: E512-8.
85. Aydın S, Kuloğlu T, Kalaycı M, *et al.* A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fatburning protein irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014; 61: 130-6.

86. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, *et al.* Effects of obesity, diabetes and exercise on FNDC5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *Journal of Physiology*. 2014; 592: 1091-107.
87. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, *et al.* Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012; 488: E9-10.
88. Morton TL, Galior K, McGrath C, *et al.* Exercise increases and browns muscle lipid in high-fat diet-fed mice. *Frontiers in Endocrinology*. 2016; 7: 80.
89. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, *et al.* Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *International Journal of Biological Sciences*. 2014; 10: 338–49.
90. Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, *et al.* Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in Health and Disease*. 2015; 14: 2.
91. Qiu S, Cai X, Yin H, *et al.* Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism*. 2016; 65: 825-34.
92. Ateş I, Arıkan MF, Erdoğan M, *et al.* Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Regulations*. 2017; 51: 1-7.
93. Li DJ, Huang F, Lu WJ, *et al.* Metformin promotes irisin release from murine skeletal muscle independently of AMP-activated protein kinase activation. *Acta Physiologica (Oxford, England)*. 2015; 213:711-21.
94. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, *et al.* Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One*. 2013; 8: e72858.

95. Wang L, Song J, Wang C, *et al.* Circulating levels of betatrophin and irisin are not associated with pancreatic β -cell function in previously diagnosed Type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Diabetes Research*. 2016; 2016: 2616539.
96. Liu JJ, Liu S, Wong MD, *et al.* Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014; 28: 208-13.
97. Kuloğlu T, Aydın S, Eren MN, *et al.* Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*. 2014; 55: 85-91.
98. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, *et al.* Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014; 63: 207-17.
99. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, *et al.* Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 557-62.
100. Choi ES, Kim MK, Song MK, *et al.* Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees. *PLoS One*. 2014; 9: e110680.
101. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, *et al.* Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171904
102. Liang J, Fu J, Jiang Y, *et al.* Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatrics*. 2015; 15: 138.
103. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; 37: 917-23.

104. Elizondo-Montemayor L, Silva-Platas C, Torres-Quintanilla A *et al.* Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2014; 8: e79-87.

105. Caceres M, Teran CG, Rodriguez S *et al.* Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatrics*. 2008; 8: 31.



8. EKLER

Ek 1. Tez Onay Belgesi

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Güney Bölgesi Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İdari birimler binası hürriyet bulvarı No:1Pk:35210 Konak/İzmir Türkiye
	TELEFON	2324116433
	FAKS	2324418207
	E-POSTA	buch.etikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr.Çiğdem ECEVİT			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Gastroent.Hepatoloji ve Beslenme			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İnvitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.03.2017		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.03.2017		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	10.03.2017		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				

	Diğer:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/03-07	Tarih:16.03.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALARETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Çiğdem ECEVİT							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr.Çiğdem ECEVİT	Çocuk Gastroent.Hepatoloji ve Beslenme Uzm.	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR	Çocuk Cerrahisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK	Çocuk Hast. , Çocuk Nörolojisi	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Safiye AKTAŞ	Patoloji, Temel Onkoloji	DokuzEylülÜniversitesiOnkolojiEnst.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Cenk CAN	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özlem YILMAZ	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Demet CAN	Pediyatrik Allerji-İmmünoloji ve Çocuk Göğüs Hast..	Bahkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Türkan GÜNAY	Halk Sağlığı	DokuzEylülÜniversitesiHalkSağlığı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. İlker DEVRİM	Çocuk Enfeksiyon Hast.	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Murat Muhtar YILMAZER	Çocuk hast.Çocuk Kardiyoloji	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Şebnem ÇALKAVUR	Çocuk Neonatoloji	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Hasan AĞIN	Çocuk Yoğunbakım	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Ünsal YILMAZ	Çocuk Nörolojisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Baki OKAN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Göksel AYTAÇ	Fizik Mühendisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Damla Baysal Bakır

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Evli

Görev Yeri: İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ünvan: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Asistan Doktor

Doğum Tarihi ve Yeri: 13 Ağustos 1990, Trabzon

Ev Adresi: Mansuroğlu Mah. 283/1 Sok. No: 10/1, D:4, Bayraklı/İzmir, Posta Kodu: 35535

İş Adresi: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:11 Konak/İzmir, Posta Kodu: 35210

E-mail Adresi: damlab90@gmail.com

Mobil Telefon: +90 5071891609

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008-2014

Manisa Anadolu Öğretmen Lisesi, 2004-2008

Manisa Şehitler İlköğretim Okulu-Ortaokul, 2002-2004

Manisa Özel Doruk Koleji-İlkokul, 1997-2002

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim-2014

Asistan Hekim-2014

