



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2 YAŞ ÜZERİ OBEZ ÇOCUKLARDA  
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 VE  
DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR SEVİYELERİ**

**Dr. Fuat BAŞTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Fatih TEMİZ**

**KAHRAMANMARAŞ-2019**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2 YAŞ ÜZERİ OBEZ ÇOCUKLARDA  
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 VE  
DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR SEVİYELERİ**

**Dr. Fuat BAŞTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Fatih TEMİZ**

**KAHRAMANMARAŞ-2019**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Dr. Fuat BAŞTÜRK tarafından hazırlanan “2 Yaş Üzeri Obez Çocuklarda Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1 ve Doku Plazminojen Aktivatör Seviyeleri” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Fatih TEMİZ

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 10/04/2019 tarihinde kabul edilmiştir.

| Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı: |                       | İmza:                                       |
|----------------------------------|-----------------------|---|
| Başkan                           | Doç. Dr. Fatih TEMİZ  | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye                              | Doç.Dr. Can ACIPAYAM  | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye                              | Prof.Dr.Mehmet KESKİN | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 10 / 04 / 2019

Dekan

  
Prof. Dr. Kamile GÜL  
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın **Doç. Dr. Can Acıpayam** olmak üzere, **Doç. Dr. Fatih TEMİZ' e, Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN' a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yaşar ÖZKARS' a, Dr. Öğr. Üyesi Hatice GÜNEŞ' e, Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK' e;**

Pediyatriye başlamamda beni cesaretlendiren, bana yol gösteren, yardımcı olan, her ihtiyaç duyduğumda, yanı başımda cömertçe varlığını ve desteğini hissettiren, bu yolda bana hem abilik hem arkadaşlık eden **Yrd. Doç. Dr. Tahir DALKIRAN' a,**

Tez çalışmamın tamamlanmasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde çok büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman özveri ile aktaran ve tezimde olduğu kadar pediatri eğitimime de büyük katkıları olan hekimlik adına örnek aldığım sayın hocam **Doç. Dr. Fatih TEMİZ' e,**

Tez çalışmamın biyokimyasal verilerinin saklanması ve çalışılmasında, verilerin derlenmesinde her zaman destek olan sayın hocam **Prof. Dr. Emel ŞAHİN' e,**

Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan **Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER' e,**

Tıp fakültesini kazanmamda ve zorlu fakülte eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen canım aileme, sevgili eşim **Elife'ye,** hayat enerjim bir tanecik oğlum **Ejder Sencer'e** ve bir tanecik kızım **Zeynep'e**

Birlikte çalışmaktan her zaman çok zevk aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de bana destek olan **asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım yardımcı sağlık çalışanı tüm arkadaşlarıma şükranlarımı** sunuyorum.

Dr. Fuat BAŞTÜRK

# 2 YAŞ ÜZERİ OBEZ ÇOCUKLARDA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNİHİBİTÖR-1 VE DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR SEVİYELERİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Fuat BAŞTÜRK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

MART- 2019

## ÖZET

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2017 Ocak ayından itibaren 2018 Ocak ayına kadar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı polikliniklere başvuran 2 yaş üstü 60 çocuk dâhil edildi. Vakalar demografik ve antropometrik değerlendirmelerine göre hasta ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. 30 obezite tanısı alan çocuk hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Obezite tanısında VKİ persantilinin 95 ve üzeri olması kistas olarak alındı. VKİ'i 95 persantilin altında olan 30 hasta kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya hastalar dâhil edilirken, herhangi bir kronik hastalığı veya akut enfeksiyonu olmaması açısından değerlendirme yapıldı. Hastalardan insülin, kan glikozu için alınan kanların yanında biyokimya tüpüne 5 cc kan alınarak PAİ-1 ve tPA çalışılmak üzere kan numuneleri toplandı. Tetkik almadan önce olguların 10-12 saat açlıkları olmasına dikkat edildi. HOMA skoru kullanılarak hastaların insülin dirençleri hesaplandı. PAİ-1 ve tPA serum seviyeleri eliza yöntemi ile çalışıldı. Alınan PAİ-1 ve tPA sonuçlarının farklılığına yönelik, hasta ve kontrol grupları arasında kıyaslama yapıldı. Ayrıca İD olan ve İD olmayan gruplar arasında da PAİ-1 ve tPA sonuçları karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. İstatistik parametreleri Medyan (Q1-Q3) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

**Amaç:** Bu çalışmamızdaki amacımız, vücut kitle indeksi 95 persantil ve üzerinde olan 2 yaş üstü obez çocukların dolaşımındaki PAİ-1 ve t-PA seviyelerini belirlemek, anormal seviyelere sahip olan çocuklarda trombotik olaylar ve birlikte var olabilecek

birtakım bozukluk ve hastalıklar açısından var olan risk durumuna vurguda bulunmaktadır.

**Bulgular:** Toplam vakaların %53,3'ü (32 kişi) erkek, %46,7'si (28 kişi) kız cinsiyete sahipti. Grupların medyan yaş değeri 12 idi. Hasta grubunun tamamının VKİ persantili 95 ve üzerinde (30 hasta), kontrol grubunun tamamının VKİ persantili 95 persantilin altında idi (30 hasta). Kontrol grubunun VKİ'ne göre sınıflandırılmasında ise 6 hasta (%10) 85-95 persantil arasında, 2 hasta (%3,3) 75-85 persantil arasında, 4 hasta (%6,7) 50-75 persantil arasında, 8 hasta (%13,3) 25-50 persantil arasında, 1 hasta (%1,7) 15-25 persantil arasında, 5 hasta (%8,3) 5-15 persantil arasında, 4 hasta da (%6,7) 5 persantil ve altında yer alıyordu.

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama insülin düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun ortalama insülin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (18,9 vs 7,4,  $p<0,001$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında kan glikoz (mg/dl) düzeylerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (85 vs 87,  $p=0,70$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında HOMA skorları karşılaştırıldığında ise hasta grubunun ortalama HOMA skoru, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (4,14 vs 1,58,  $p<0,001$ ).

Hasta ve kontrol grupları arasında PAİ-1 (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,09$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında tPA (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,58$ ).

İD olan ve olmayan gruplarının ortalama insülin düzeyleri karşılaştırıldığında, İD yüksek olan grubun ortalama insülin düzeyi, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (20,3 vs 5,3,  $p<0,001$ ). İD olan ve olmayan gruplarının ortalama kan glikozu düzeyleri karşılaştırıldığında, İD yüksek olan grubun ortalama kan glikozu düzeyi, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (89 vs 84,  $p=0,019$ ). İD olan ve olmayan gruplarının ortalama HOMA skorları karşılaştırıldığında, İD yüksek olan grubun ortalama HOMA skoru, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (4,32 vs 1,04,  $p<0,001$ ).

İD olan ve olmayan grupların arasında PAİ-1 (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,17$ ). İD olan ve olmayan grupların arasında tPA (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,96$ ).

İD olan ve olmayan gruplar arasında VKİ'lerinin kıyaslanmasında İD olan grubun ortalama VKİ değeri, İD olmayan grubunkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (27,4 vs 19,0,  $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Obezitesi olan çocukların VKİ'leri yüksek olup, plazma insülin düzeyleri de buna paralel yükseklik göstermektedir. Yüksek insülin düzeylerinin sonucu olarak da hastalarda İD gelişme olasılığı artmaktadır. İD'nin yönetiminde kilo kontrolü önemli yere sahiptir. Obez ve İD olan çocuklarda plazma PAİ-1 ve tPA seviyelerinde obez olmayan çocuklara oranla anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Obez ve İD olan çocuklarda PAİ-1 ve tPA seviyelerinin artışına neden olabilecek, obeziteye eşlik eden ek patolojik süreçler (örneğin metabolik sendrom, hipertansiyon) hakkında ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Obez çocuklarda PAİ-1 ve tPA seviyeleri normal olabilmekte, ileriye dönük olarak gelişebilecek trombotik, aterosklerotik, kardiyovasküler problemlerin öngörülmesinde tek başına belirleyici bir faktör olarak kullanımları için daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, PAİ-1, tPA

**Sayfa Adedi:** 56

**Danışman:** Doç. Dr. Fatih TEMİZ

**PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 AND TISSUE PLASMINOGEN  
ACTIVATOR LEVELS IN OBEZ CHILDREN OVER 2 YEARS OLD**

**(Specialization Thesis in Medicine)**

**Fuat BAŞTÜRK M.D.**

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**March-2019**

**ABSTRACT**

**Aim:** The aim of this study was to determine the levels of PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) and tPA (Tissue plasminogen activator) in the circulation of obese children, and to emphasize the risk status for a number of disorders in children with abnormal levels.

**Material and method:** From January 2017 to January 2018, 60 children aged over 2 years who were admitted to outpatient clinics of Pediatrics Department of Kahramanmaraş Sütçü İmam University were included in the study. Cases were divided into two groups according to their demographic and anthropometric evaluations. According to BMI (Body Mass Index) values, 30 children were diagnosed as obesity who were classified as patient group and the others were classified as control group. While patients were included in the study, any chronic disease or acute infection was evaluated.

Blood samples were collected from patients to study insulin, blood glucose, PAI-1 and tPA. It was noted that the patients had fasting for 10-12 hours before taking blood samples.

Insulin resistance (IR) of patients was calculated by using HOMA (Homeostasis Model Assessment) score. PAI-1 and tPA serum levels were determined by elisa method. A comparison was made between the patient and the control groups for the difference of the PAI-1 and tPA results. In addition, PAI-1 and tPA results were compared between IR and non-IR groups.

**Results:** Of the total cases, 53.3% (32 cases) were male, 46.7% (28 cases) had female gender



(Table 1). When the mean insulin levels of the patient and control groups were compared, the mean insulin level of the patient group was significantly higher than the control group (18.9  $\mu$ IU/ml vs 7.4  $\mu$ IU/ml,  $p < 0.001$ ) (Table 2). When HOMA scores were compared between patient and control groups, mean HOMA score of the patient group was found to be significantly higher than the control group (4.14 vs 1.58,  $p < 0.001$ ) (Table 2, Figure 1). There was no statistically significant difference in PAI-1 (ng/ml) levels between patient and control groups (21,5 ng/ml vs 24,6 ng/ml,  $p = 0.09$ ) (Table 2). There was no statistically significant difference between tPA (ng/ml) levels between patient and control groups (104,1 ng/ml vs 112,7 ng/ml,  $p = 0.58$ ) (Table 2). When the mean insulin levels of the IR and non-IR groups were compared, the mean insulin level of the IR group was found to be significantly higher than the non-IR group (20.3  $\mu$ IU/ml vs 5.3  $\mu$ IU/ml,  $p < 0.001$ ) (Table 3). When the mean blood glucose levels of the patients with and without IR were compared, the mean blood glucose level of the IR group was found significantly higher than the non-IR group (89 mg/dl vs 84 mg/dl,  $p = 0.019$ ) (Table 3). When the mean HOMA scores of the IR and non-IR groups were compared, the mean HOMA score of the IR group was statistically higher than the non-IR group (4.32 vs 1.04,  $p < 0.001$ ) (Table 3). No statistically significant difference was found in the comparison of PAI-1 (ng / ml) levels between IR and non-IR groups (21,7 ng/ml vs 24,8 ng/ml,  $p = 0.17$ ) (Table 3, Figure 2). Also there was no statistically significant difference in tPA (ng / ml) levels between IR and non-IR groups (104,7 ng/ml vs 115,2 ng/ml,  $p = 0.96$ ) (Table 3, Figure 3). Statistically, the mean BMI of the IR group was significantly higher than that of the non-IR group (27.4 vs. 19.0,  $p < 0.001$ ) (Table 3).

**Conclusion:** The BMI of obese children is high and parallel to this, plasma insulin levels are also elevated. As a result of high insulin levels, the probability of IR development is increasing in patients. Weight management has an important role in the management of IR. There was no statistically significant difference in plasma PAI-1 and tPA levels in obese children compared to non-obese children. In addition, there was no statistically significant difference in plasma PAI-1 and tPA levels in children with IR compared to non-IR children. Further research is needed on additional pathological processes (eg. metabolic syndrome, hypertension) associated with obesity, which may lead to an increase in PAI-1 and tPA levels in children with obese and IR. PAI-1 and tPA levels may be normal in obese children and further investigations are needed for

their use as a predictive factor alone in predicting future thrombotic, atherosclerotic and cardiovascular problems.

**Keywords:** Obesity, PAI-1, tPA

**Page Number:** 56

**Advisor:** Assoc. Prof. Dr. Fatih TEMİZ



# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR.....   | i    |
| ÖZET.....   | ii   |
| ABSTRACT.....   | v    |
| İÇİNDEKİLER .....   | viii |
| TABLolar LİSTESİ .....  | x    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....   | xi   |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                     | xii  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....  | 2    |
| 2.1. Obezite .....  | 2    |
| 2.1.1. Epidemiyoloji .....                                    | 7    |
| 2.1.2. Etiyoloji.....   | 7    |
| 2.1.2.1. Çevresel faktörler.....                              | 7    |
| 2.1.2.2. Şekerli içecekler.....                               | 8    |
| 2.1.2.3. Televizyon .....                                     | 9    |
| 2.1.2.4. Video oyunları .....                                 | 9    |
| 2.1.2.5. Uyku.....  | 9    |
| 2.1.2.6. İlaçlar .....  | 10   |
| 2.1.2.7. Diğer çevresel faktörler.....                        | 11   |
| 2.1.2.7.1. Bağırsak florası.....                              | 11   |
| 2.1.2.7.2. Toksinler .....                                    | 11   |
| 2.1.2.7.3. Virüsler.....                                      | 11   |
| 2.1.2.8. Genetik faktörler.....                               | 11   |
| 2.1.2.9. Endokrin bozukluklar.....                            | 13   |
| 2.1.2.9.1. Hipotalamik obezite.....                           | 13   |
| 2.1.2.9.2. Metabolik programlama .....                        | 14   |
| 2.2. Koagülasyon Kaskadı .....                                | 15   |
| 2.3. Doku Plazminojen Aktivatör (tPA) .....                   | 16   |
| 2.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAİ-1).....           | 17   |
| 2.4.1. PAİ-1'in değişik patofizyolojik süreçlerdeki rolü..... | 18   |
| 2.4.1.1. Kardiyovasküler hastalıklarda PAİ-1 .....            | 18   |

|  |    |
|--|----|
| 2.4.1.2. Kanserde PAİ-1 .....                    | 19 |
| 2.4.1.3. Obezite, insülin direnci ve PAİ-1 ..... | 19 |
| 3. MATERYAL VE METOD.....                        | 20 |
| 4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....              | 22 |
| 5. BULGULAR.....                                 | 23 |
| 6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....                        | 35 |
| 7. KAYNAKÇA.....                                 | 39 |
| EKLER .....                                      | 57 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                    | 61 |



## TABLULAR LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> VKİ Hesaplanması .....  | 2  |
| <b>Tablo 2.</b> Kilo alımına sebep olan ilaçlar .....   | 10 |
| <b>Tablo 3.</b> Obezite ilişkili genetik sendromlar .....   | 12 |
| <b>Tablo 4.</b> Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili nöroendokrin bozukluklar.....                      | 13 |
| <b>Tablo 5.</b> Edinilmiş hipotalamik lezyonlar .....   | 14 |
| <b>Tablo 6.</b> İnsülin direncinin hesaplanması .....   | 18 |
| <b>Tablo 7.</b> Hastaların demografik ve antropometrik verileri .....                                   | 23 |
| <b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması..... | 24 |
| <b>Tablo 9.</b> İD olan ve olmayan olguların VKİ ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması..... | 28 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. 2-20 yaş arası erkekler için yaşa göre VKİ persantilleri, CDC: ABD .....        | 3  |
| Şekil 2. 2-20 yaş arası kızlar için yaşa göre VKİ persantilleri, CDC: ABD .....          | 3  |
| Şekil 3. 2-18 yaş erkek ve kız çocuklarında VKİ persantil eğrileri .....                 | 6  |
| Şekil 5. Hasta ve kontrol grupları arasında insülin seviyelerinin karşılaştırılması..... | 25 |
| Şekil 6. Hasta ve kontrol grupları arasında HOMA skorlarının karşılaştırılması.....      | 25 |
| Şekil 8. Hasta ve kontrol grupları arasında tPA seviyelerinin karşılaştırılması.....     | 27 |
| Şekil 9. Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ değerlerinin karşılaştırılması.....      | 27 |
| Şekil 10. İD durumuna göre grupların insülin düzeylerinin karşılaştırılması .....        | 29 |
| Şekil 11. İD durumuna göre grupların kan glikozu düzeylerinin karşılaştırılması.....     | 30 |
| Şekil 12. İD durumuna göre grupların HOMA skorlarının karşılaştırılması.....             | 31 |
| Şekil 13. İD durumuna göre grupların PAİ-1 seviyelerinin karşılaştırılması.....          | 32 |
| Şekil 14. İD durumuna göre grupların tPA seviyelerinin karşılaştırılması .....           | 33 |
| Şekil 15. İD durumuna göre grupların VKİ değerlerinin karşılaştırılması.....             | 34 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>ABD</b>       | : Amerika Birleşik Devletleri   |
| <b>BPA</b>       | : Bisfenol A  |
| <b>BAP</b>       | : Bilimsel araştırma projesi  |
| <b>CDC</b>       | : Hastalık kontrol merkezi  |
| <b>dl</b>        | : desilitre   |
| <b>DDT</b>       | : Diklorodifeniltrikloroetan  |
| <b>DSÖ</b>       | : Dünya sağlık örgütü   |
| <b>FVIIa</b>     | : Faktör VIIa   |
| <b>FVa</b>       | : Faktör Va   |
| <b>FXa</b>       | : Faktör Xa   |
| <b>FXIII</b>     | : Faktör XIII   |
| <b>HDL</b>       | : High density lipoprotein  |
| <b>HOMA-IR</b>   | : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance  |
| <b>IOTF</b>      | : Uluslararası Obezite Görev Gücü   |
| <b>İD</b>        | : İnsülin direnci   |
| <b>İDS</b>       | : İnsülin direnç sendromu   |
| <b>kcal</b>      | : Kilo kalori   |
| <b>kDa</b>       | : Kilodalton  |
| <b>kg</b>        | : kilogram  |
| <b>LDL</b>       | : Low density lipoprotein   |
| <b>LGA</b>       | : Gestasyonel yaşa göre büyük   |
| <b>m</b>         | : metre   |
| <b>mg</b>        | : miligram  |
| <b>mikroU</b>    | : mikroünite  |
| <b>ml</b>        | : mililitre   |
| <b>ng</b>        | : nanogram  |
| <b>PAİ-1</b>     | : Plazminojen aktivatör inhibitör   |
| <b>ROHHAD</b>    | : Hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon                        |
| <b>ROHHADNET</b> | : Hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon, nöral krest tümörleri |
| <b>sc-tPA</b>    | : Tek zincirli doku plazminojen aktivatör   |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>SGA</b>                      | : Gestasyonel yaşa göre küçük                     |
| <b>TAFI</b>                     | : Trombin aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü |
| <b>tc-tPA</b>                   | : Çift zincirli doku plazminojen aktivatör        |
| <b>TF</b>                       | : Doku faktör                                     |
| <b>tPA</b>                      | : Doku plazminojen aktivatör                      |
| <b>TSH</b>                      | : Thyrotrophin-Stimulating Hormone                |
| <b>uPA</b>                      | : ürokinaz plazminojen aktivatör                  |
| <b>VKİ</b>                      | : Vücut kitle indeksi                             |
| <b>VLDL</b>                     | : very low density lipoprotein                    |
| <b>vs</b>                       | : versus  |
| <b><math>\alpha</math>-2-AP</b> | : Alfa-2-antiplazmin                              |
| <b><math>\mu</math>IU</b>       | : micro international unit                        |



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite kelime olarak ‘fazla yağ bulunması’ tanımına karşılık gelmektedir (1). Fakat günlük pratikte vücuttaki yağ miktarını direk ölçecek bir yöntem mevcut değildir (1). Bu nedenle obezite vücut boy ve kilo oranının birbiri ile ilişkisine dayanarak değerlendirilmekle birlikte bu yöntemin kullanımı, vücut yağ oranının klinik amaçlar için tahmininde yeterli doğruluğa sahiptir (1). İki yaş ve üzeri çocuklar için, aşırı kilo ve obezitenin kabul edilen standart ölçümü VKİ (vücut kitle indeksi) ile yapılmaktadır (2). Yaşa göre VKİ’nin 95 persantil ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (3).

Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1 (PAİ-1), serpin-1 olarak da isimlendirilmekte, ürokinaz plazminojen aktivatör ve doku plazminojen aktivatör (tPA) isimli proteazların inhibisyonu şeklinde etkisini göstermekte olup serin proteaz inhibitörü ailesindedir (4). Fibrinolizin gerçekleşecek basamaklarında dengeleme işlemlerinden sorumlu etkenlerdendir. En önemli görevi fibrinolitik aktivitenin azaltılması sonucunda fibrin miktarının artmasını desteklemektir (5). PAİ-1 glikoprotein yapıda olup, proteaz inhibitörlerinin serpin familyasında yer alır ve 379 aminoasiti olup 45 kDa ağırlığa sahiptir (6). PAİ-1 geninin lokasyonu 7. kromozomda bulunmaktadır (7q21,3-q22) (7). Bazı çalışmalarda koroner kalp hastası insanların dolaşımında PAİ-1 düzeyi yüksek tespit edilmiş olup, aterotromboz gelişiminde ciddi rolü olabileceği iddia edilmiştir (8).

tPA, 68 kDa ağırlığında olup primer olarak endotel hücrelerinde üretilir ve intravasküler olarak primer etkisini gösterir ve doğal inhibitörü olan PAİ-1 ile birlikte dolaşımda yer alır (9). Özellikle insülin direnci olan hastalarda artmış PAİ-1 ve tPA seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı gösterilmiştir (10-13).

Bu çalışmamızdaki amacımız, vücut kitle indeksi 95 persantil ve üzerinde olan 2 yaş üstü obez çocukların dolaşımındaki PAİ-1 ve t-PA seviyelerini belirlemek, anormal seviyelere sahip olan çocuklarda trombotik olaylar ve birlikte var olabilecek birtakım bozukluk ve hastalıklar açısından var olan risk durumuna vurguda bulunmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

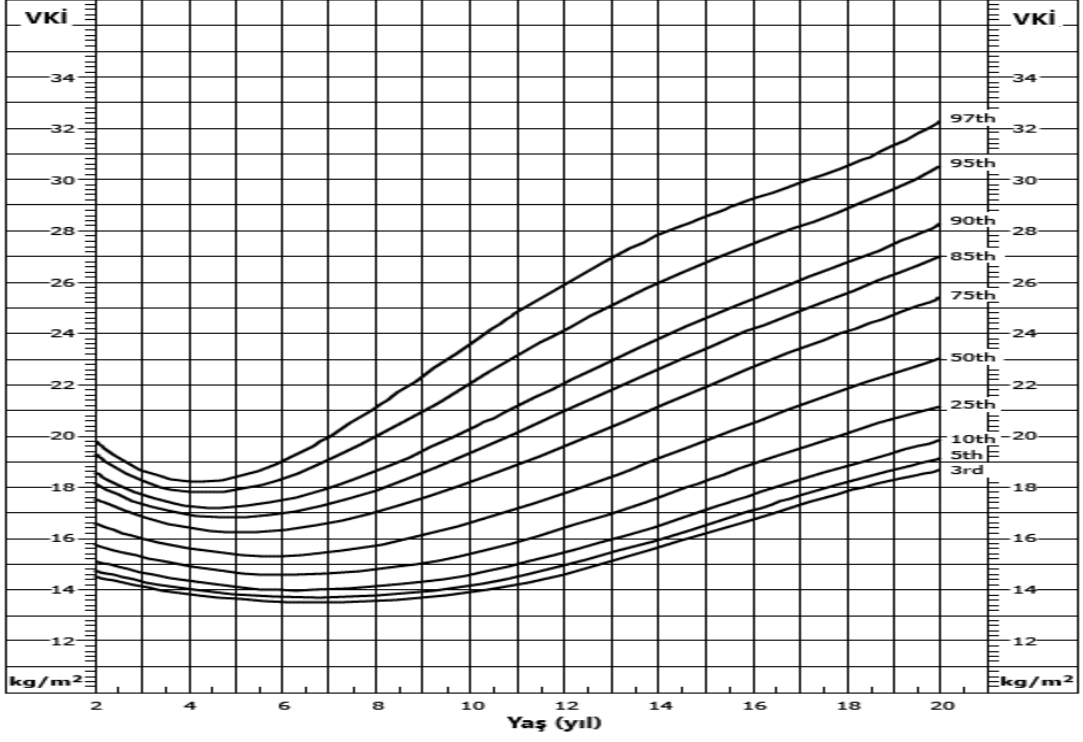
Obezite birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülke için önemli bir toplumsal sorun olmaya devam etmektedir (14-16). Obezite prevalansı arttıkça eşlik eden hastalıkların görülme sıklığı da buna paralel olarak artmaktadır (16). Bu nedenle tedavisinin zamanında verilebilmesi açısından obezitenin iyi tanınması ve bilinmesi gerekir. Obezite kelime olarak ‘fazla yağ bulunması’ tanımına karşılık gelmektedir (1). Fakat günlük pratikte vücuttaki yağ miktarını direk ölçecek bir yöntem mevcut olmayıp obezite vücut boy ve kilo oranının birbiri ile ilişkisine dayanarak değerlendirilir ve bu yöntemin kullanımı vücut yağ oranının klinik amaçlar için tahmininde yeterli doğruluğa sahiptir (1).

İki yaş ve üzeri çocuklar için, aşırı kilo ve obezitenin kabul edilen standart ölçümü VKİ (Vücut kitle indeksi) ile yapılmaktadır (2). VKİ kilonun boy ile ilişkisini belirlemede rehberlik sağlar ve vücut ağırlığının (kilogram olarak) boyun (metre olarak) karesine bölünmesi ile bulunur (Tablo 1) (1). Çocukluk çağı obezitesi için ‘kiloya göre boy’ (genelde 2 yaş altı çocuklar için kullanılır), bölgesel yağ dağılımı ölçümü (bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen büyüme standartları gibi diğer bazı ölçüm şekilleri de mevcuttur (17,18).

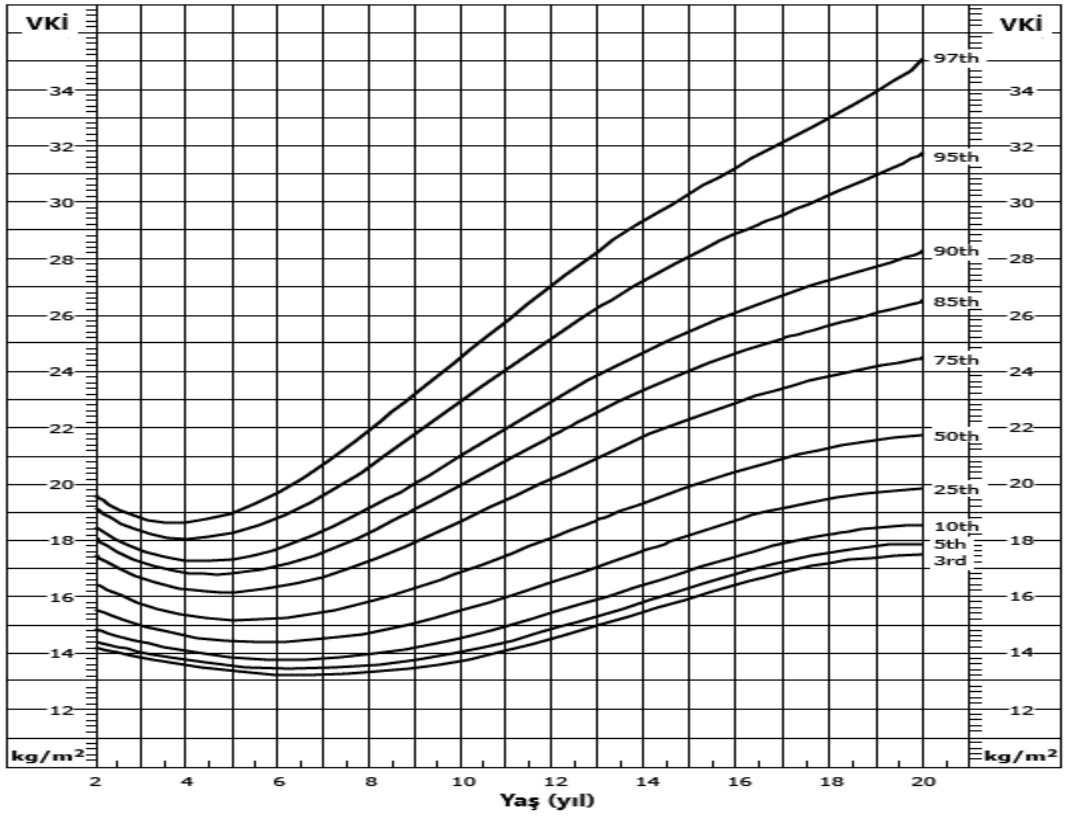
**Tablo. 1** VKİ Hesaplanması (1)

|   |
|---|
| VKİ için metrik formül:   |
| $\text{Kilogram olarak ağırlık} \div (\text{Metre olarak boy})^2$ |

Çocuklarda büyüme gelişme boyda gerçekleştiği gibi kiloda da gerçekleşmekte ve bu yüzden çocukların VKİ’leri yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (1). 2000 yılında Sağlık Bakımı Ulusal Merkezi ve Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC), Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 2-20 yaş arası çocuklar için referans alınacak VKİ standartlarını yayınlamıştır (Şekil 1, Şekil 2) (1). Yetişkinliğe yaklaştıkça VKİ’nde 85-95 persantiller arası yaklaşık olarak 25 ve 30 kg/m<sup>2</sup> arasında ölçülmekte, bu da erişkinler için aşırı kilolu ve obezite eşik değerlerine denktir (3).



Şekil 1. 2-20 yaş arası erkekler için yaşa göre VKİ persantilleri, CDC: ABD (1)



Şekil 2. 2-20 yaş arası kızlar için yaşa göre VKİ persantilleri, CDC: ABD (1)

Aşağıdaki tanımlamalar 2-20 yaş arası çocukların kilo durumunu sınıflandırmak için kullanılır (19,20).

-Düşük Kilolu: yaşa ve cinsiyete göre VKİ 5. persantilin altında

-Normal Kilolu: yaşa ve cinsiyete göre VKİ 5. persantilde veya daha büyük, 85. persantilden küçük

-Fazla Kilolu: yaşa göre VKİ 85. persantilden büyük, 95. persantilden daha küçük

-Obez: yaşa göre VKİ 95 persantilde veya daha büyük

-Şiddetli Obez: Sınıf II obezite olarak da tanımlanmaktadır. VKİ 95 persantil değerlerinin %120'si veya  $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$  olması gerekir. Bu da yaklaşık olarak 99 persantil değerlerine karşılık gelir.

Bazı otörler Sınıf III obezite olarak bir alt grup daha tanımlamışlardır. Bu grubun VKİ 95 persantil değerlerinin %140 veya  $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$  olarak belirlenmiştir (21).

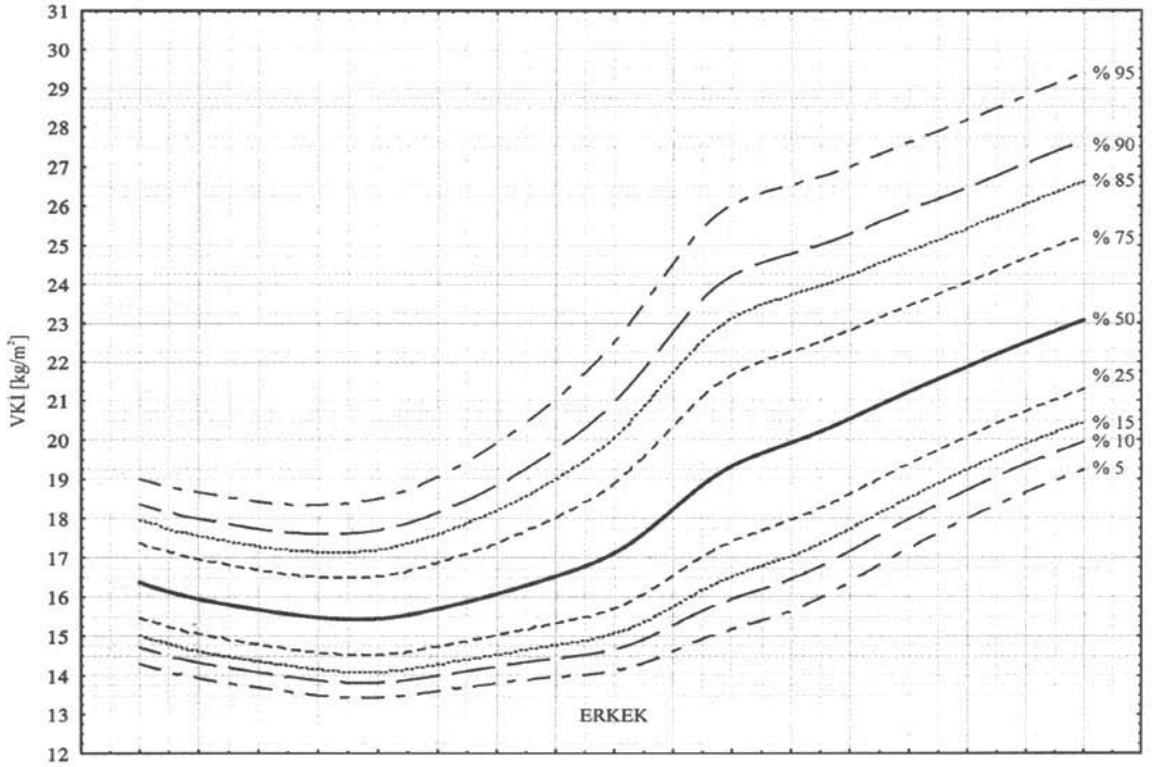
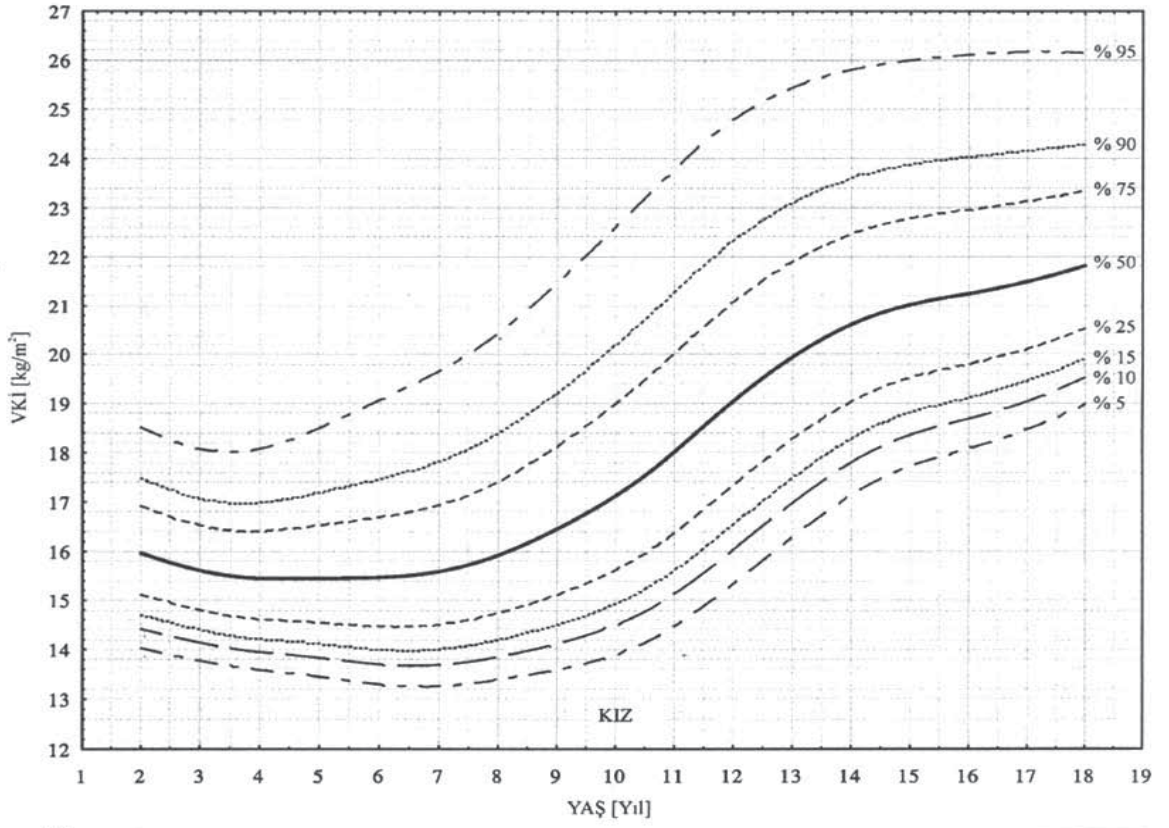
Çocuklarda ve adöloşanlarda şiddetli obezite teriminin kullanımı klinik olarak pratiklik kazandıracığı için önerilmektedir. Çünkü CDC'nin büyüme gelişme standart persantil eğrileri aşırı durumları yansıtmada kesinlik açısından yetersiz kalmaktadır (22) (23). 18 yaşındaki erkeklerde VKİ'nin 95 persantilinin %120 si, Sınıf II obez erişkinlerinkine denk olarak  $35 \text{ kg/m}^2$  ye ulaşmakla birlikte kızlarda persantil eğrisi, VKİ  $35 \text{ kg/m}^2$  e denk geldiği yerde, 16,5 yaşını işaret etmektedir (24).

Birleşik Devletlerde tüm çocuk ve adöloşanların yaklaşık %5'i şiddetli obezite tanımına uymakla birlikte, en yüksek prevalans Afro-Amerikan ve Meksikalı-Amerikan toplumunda görülmektedir (25-27). Bu hastalar kardiyovasküler riskler ve yetişkinlikte de obez seyretme açısından ciddi tehdit altındadırlar (26). Bu ciddi derecede obez olan adöloşanlar multidisipliner yaklaşım gösterebilecek bir pediatrik kilo yönetim takımı tarafından tedavi edilmelidirler (28). Tedavi yayınlanmış protokoller ölçüsünde, ilaçlar, çok düşük kalorili diyetler, öğünlerin düzenlenmesi ve kilo kaybettirici cerrahi yaklaşımlar gibi daha yoğun müdahaleleri gerektirebilir (28).

Ülkemizde yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi isimli çalışmada, yaşam bölgesi, cinsiyet gibi parametreler dikkate alınıp 0-5 ve 6-18 yaş grubunda obezite sıklığı araştırılmıştır (29). Bu çalışmada tespit edilen veriler niteliğinde, VKİ açısından değerlendirilen 0-5 yaş aralığındaki çocukların %8,5'i obez (E:%10,1, K:%6,8) olarak bulunmuş ve obezite sorununun erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü belirlenmiştir (29). Aynı çalışmada

6-18 yaş grubu çocukların %8,2'si obez olarak tanımlanmıştır (29). Ülkemizde yaygın olarak kullanılan, Neyzi ve arkadaşlarının referans aldığı yaşa göre VKİ persantil eğrileri Şekil 3' te gösterilmektedir (30).

Obezite ilişkili komorbiditeleri bulunan bireylerin tanımlanması için bazen '*morbid obez*' terimi kullanılmaktadır (31). Fakat uygunsuz bir şekilde bu terim sıklıkla, şiddetli obezitenin yerine kullanılmaktadır ve bu da hastalar açısından aşağılanma anlamı çağrıştırmaktadır. Bu nedenle bu terimin kullanılması önerilmemektedir (31).



Şekil 3. 2-18 yaş erkek ve kız çocuklarında VKİ persantil eğrileri (1)

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Bir obez ebeveyne sahip olmak, çocuklarda obezite riskini 2-3 kat arttırmakla birlikte, her iki ebeveynin de obez olması bu riski 15 kat arttırmaktadır (32). Ayrıca obezite düşük gelirli, daha az eğitilmiş veya kırsal popülasyonlarda daha yaygın görülmektedir (33,34).

Ülkemizde ise yerleşim yerleri göz önünde bulundurulduğunda obez çocukların oranı kırsal bölgelerde ikamet eden çocuklarda (%9,8) olarak; kentsel bölgelerde ikamet edenlerde ise (%7,8) olarak tespit edilmiştir (29).

Dünya çapında çocukluk çağı obezitesi ve aşırı kilolu olma temel olarak zengin ülkelerde yüksek oranda görülmektedir (20,35). Ölçüm zamanlarındaki ve tanımlamalardaki farklılıklar nedeni ile ülkeler arasındaki prevalans oranlarını karşılaştırmak hayli zordur. IOTF (Uluslararası Obezite Görev Gücü) standartlarının kullanımı genellikle diğer standartlara oranla daha düşük prevalans tahminleri ile sonuçlanmaktadır (36, 37). Buna rağmen kıyaslanabilir istatistikleri kullanan çalışmalarda Kuzey ve Güney Amerika, Büyük Britanya, Yunanistan, İtalya, Malta, Portekiz ve İspanya gibi çoğu ülkede prevalanslar yüksek (%30'dan daha yüksek) olarak görülmektedir (37). İskandinav ülkelerinde ve Batı Avrupa'nın merkezi bölgelerinde prevalans daha düşüktür (38). Rusya ve Doğu Avrupa'nın birçok ülkesinde fazla kilolu olma prevalansı da %15 civarında olup düşüktür, fakat oran gittikçe artmaktadır (39). Çin'deki fazla kilolu çocuk sayısı Birleşik Devletler'dekinin yarısı kadardır fakat görülme sıklığı adölesanlardan ziyade genç çocuklarda daha fazladır (39).

### **2.1.2. Etiyoloji**

#### **2.1.2.1. Çevresel faktörler**

Hemen hemen her obez çocukta, çocuğun bu durumu çevresel faktörler tarafından güçlü biçimde etkilenmekle birlikte sedanter yaşam tarzı veya ihtiyaçtan fazla kalori alımı bu önemli faktörlerdendir; çevresel faktörler obezite riskinin sadece bir parçasını açıklar ancak tedavinin esas hedefidirler çünkü değiştirilebilirler (40, 41).

Yiyeceklerin glisemik indeksindeki artış, şeker içeren içecekler, hazır gıdaların porsiyon boyutu, ayaküstü yemek servisleri, yemeklerde aile bireylerinin bulunmasındaki azalma, fiziksel aktivitede azalma, bilgisayar aracılı oyunlardaki

kullanım artışı, okuldaki öğünün içeriği, inşa edilen çevrenin yapısı (yürüyüş yolları, oyun alanlarının azlığı) gibi faktörler obezite riskini arttırmaktadırlar (42, 43). Çocukluk çağı obezitesini engellemek için yapılmış çeşitli kişisel araştırmalar vardır. Bu girişimlerin meta-analizi sonucunda genel olarak çocukluk obezitesini engellemede etkili faktörler bulunmuştur (42, 43).

Bir meta-analizin sonucuna göre vaka grubunda yer alan çocuklarda, kontrol grubuna göre yağlı dokuda anlamlı düşüş sağlandığı bildirilmiştir (VKİ'inde standartize edilmiş ortalama fark  $-0,15 \text{ kg/m}^2$ ) (42). Bu doğrultuda en çok destek gören stratejiler fiziksel aktiviteyi arttıran okul programları, beslenme eğitimi, okulda sunulan yiyeceklerin kalitesinin artırılması ve ebeveyn merkezli olarak çocukların ekran başında geçirdikleri sürenin azaltılması ve daha aktif olmalarının desteklenmesidir (1). 6-12 yaş arası genç çocukları hedef alan çalışmalar daha etkilidirler. Farklı bir meta-analizde, okul tabanlı fiziksel aktivite girişimlerinin (bir diyet programı dâhil olsun veya olmasın) evde de devam ettirilmesinin en güçlü etkiye sahip strateji olduğu gösterilmiştir (43).

Birleşik Devletler' deki rehberler ve beslenme planlarına göre, gıda yoğunluklu ve çeşitlilik içeren diyetler, sebze ve meyveler, tam tahıllar, kaliteli protein kaynaklarıyla beslenme, yağ oranı azaltılmış veya yağsız mandıra sütü, şeker içeren içeceklerin azaltılması, beslenmede yağ içeriğinin azaltılması ve porsiyon boyutlarının küçültülmesi çocukların beslenme kalitesinin artırılmasını sağlamaktadır (44,45).

#### 2.1.2.2. Şekerli içecekler

Toplanan verilere göre şeker oranı yüksek içeceklerin (meyve suyu dâhil) tüketiminin bazı bireylerde obezite gelişmesine ciddi rolü olduğu gösterilmiştir (46, 47). ABD'inde çocuklar özelinde yapılan anketlere göre, şekerli içecekler ile günde ortalama 270 kcal alınmakta ve bu da günlük alınan kaloringin %10-15'ine karşılık gelmektedir (48). Bir randomize çalışma sonucuna göre diyetdeki şekerli içeceklerin azaltılması, fazla kilolu ve obez adölesanların VKİ'nde ılımlı bir düşüşle neticelenmiştir (49). Bu çalışmalarda gözlenen etki miktarının hafif kaldığı görülmüştür. Buna karşın bu bulgular, şekerle tatlandırılmış içeceklerin alımını azaltmaya yönelik popülasyon odaklı, okul ve kamu düzeninde yapılabilecek değişiklikler (vergilendirme dahil) gibi bir takım yaklaşımları desteklemenin faydalı olduğunu göstermiştir (50-54).



### 2.1.2.3. Televizyon

Televizyon izleme çocukluk çağında obezite gelişimin etkisi olan bilinen en önemli faktörlerdendir. Televizyon izlemek için harcanan vakit veya bir çocuğun yatak odasında televizyon bulunması çocukluk çağı obezite prevalansı üzerinde direkt etkiye sahiptir (55-61). Buna rağmen bazı çalışmalarda da zayıf bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (62-64). Etkileri yetişkinlikte de devam edebilmekle birlikte, iki kohort çalışmasında 5 yaş ve üzerinde televizyon izlemenin, 26-30 yaşları arasında VKİ' inde artışla alakalı olduğu gösterilmiştir (65, 66). Bu alakayı açıklamak için çeşitli mekanizmalar öngörülmüştür (67-70);

- Fiziksel aktivitenin azalması
- Metabolik hızın azalması
- Diyet kalitesine olan yan etkileri
- Televizyonun uykuya etkisi

### 2.1.2.4. Video oyunları

Video oyunları oynamanın da çocukluk çağı obezitesi ile alakası bulunmuştur (71). Fakat video oyunlarında yiyecek reklamlarının pek görülmemesi nedeni muhtemel olmakla beraber, etkisinin televizyon kadar olmadığı belirtilmiştir (59,71-73). Bazı fiziksel aktivite gerektiren video oyunlarının enerji harcanmasını hafif-orta miktarda arttırdığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (74-78). İki çalışmada spor simülasyonu içeren oyunların, sedanter oyunlara nazaran daha fazla enerji harcattığı, fakat simülasyonu yapılan spor kadar etkin olmadığı gösterilmiştir (76-79).

### 2.1.2.5. Uyku

Bazı çalışmalar kısa uyku süresi ile obezite arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Bir dizi çevresel düzenlemeden sonra yapılmış, birden fazla kesitsel çalışmada bu alaka gösterilmiştir (80-86). Etkiler kilo eğrisinin üst ucunda bulunan çocuklarda daha belirgin olarak görülmüştür (87). Dahası, pek çok uzun süreli çalışmada gösterildiği üzere, çevresel faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra uyku süresinin kısalığı ve obezite arasındaki ilişkinin ortaya çıktığını ve bu durumun nedensel olabileceğini düşündürmektedir (88-98). Örnek olarak, erken yatağa giren (saat 20:00 veya daha önce) okul öncesi çocuklar arasında yapılan uzun süreli bir çalışmada, adölozan dönemde obezite gelişme oranı %10 bulunmuşken, daha geç yatağa giren çocuklarda (saat 21:00 veya daha sonra) bu oran %23 bulunmuştur (96). Başka bir kısa

sürekli deneysel çalışmada, bir haftalık bir periyotta uyku yoksunluğuna maruz bırakılan çocuklarda, normal süre uyku uyuyan çocuklarla kıyaslandığında, gıda alımının ve kilo alımının arttığı ve leptin seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (99).

Uyku obezite ile olan ilişkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskler ve insülin direnci ile de ilişkili olup, uykuda solunum bozukluğu olan, uykusu sık bölünen, aralıklı hipoksemiye maruz kalan obez adölesanlarla ilgili yapılmış birkaç çalışmada obezlikten bağımsız olarak insülin hassasiyetinin azaldığı gösterilmiştir (100). Uyku süresi ve obezite arasındaki mekanizma net olmamakla birlikte, iştahı düzenleyen leptin ve ghrelin seviyelerinde değişimlere neden olduğu düşünülmektedir (101). Alternatif olarak uyku süresinin kısalması gıda alımına fazladan zaman sağladığı da söylenebilir (101).

#### 2.1.2.6. İlaçlar

Olanzapin ve risperidon gibi bazı antipsikotikler, bazı anti-epileptikler ve glukokortikoidler de dâhil olmak üzere birtakım ilaçlar fazla kilo alımına sebep olabilmektedir (Tablo 2) (102).

**Tablo 2.** Kilo alımına sebep olan ilaçlar (102)

|  |
|--|
| Antidepresanlar: monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar (nortriptilin, amitriptilin, doksepin), paroksetin, sitalopram, essitalopram, imipramin, mirtazapin |
| Antipsikotikler: tioridazin, olanzapin, risperidon, klozapin, kuetiapin  |
| Diyabetik ilaçlar: insülin, sülfanilüre, tiazolidinedione, meglitinid  |
| Glukokortikoidler: prednizon   |
| Hormonal ajanlar: özellikle progestinler, örneğin medroksiprogesteron  |
| Antikonvülzanlar: örneğin divalproex   |
| Nörolojik olan ve duygudurum-stabilize edici ajanlar: lityum, karbamazepin, gabapentin, valproat   |
| Antihistaminikler: siproheptadin   |
| Alfa-blokörler: özellikle terazosin  |
| Beta-blokörler: özellikle propranolol  |

### 2.1.2.7. Diğer çevresel faktörler

#### 2.1.2.7.1. Bağırsak florası

Bazı araştırmacılar bağırsak florasında yer alan bakterilerin potansiyel kilo alımı ile ilgisinin olduğunu belirtmektedirler (103-108). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar hayatın erken dönemlerinde antibiyotiğe maruz kalanlarda, ilerleyen zamanlarda obezite gelişme olasılığının arttığını göstermektedir (109, 110). İnsanlar arasında yapılmış birkaç gözlemsel araştırma da bu veriyi doğrular niteliktedir (111-114). 142.000'den fazla çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada VKİ gidişatı ile antibiyotik kullanımı arasında ilerleyici, kalıcı ve geri dönüşümlü ilişkiler olduğu gösterilmiştir (115).

#### 2.1.2.7.2. Toksinler

Epidemiyolojik çalışmalar pestisit DDT (diklorodifeniltrikloroetan), bisfenol A(BPA) endokrin fonksiyonları bozucu etkilere sahip kimyasalların obeziteyi tetikleme veya daha da artırma potansiyeline yönelik artmaktadır (116), BPA polikarbon reçineleri oluşturmada kullanılan bir madde olup teneke kutu ve plastik paketlerde satılan gıdaları kirletebilmektedir (117).

#### 2.1.2.7.3. Virüsler

Birkaç çalışmanın belirttiğine göre obezite bir virüs tarafından tetiklenebilmekte veya var olan obezite daha da kötüleşebilmektedir (1). Adenovirüs 36 'nın bazı hayvan modellerinde obeziteyi arttırdığı gösterilmiş olup insanlar üzerinde tartışmalı sonuçlar bulunmuştur (118).

#### 2.1.2.8. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin çevresel faktörlerle bir olup obezite gelişimini ciddi biçimde etkilediğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (1). Çalışmaların gösterdiğine göre kalıtsal faktörler yağlanmadan %40-85 arası oranda sorumludurlar (119). Fakat bu duruma sebep olan genetik polimorfizmlerin birçoğu henüz aydınlatılamamıştır (1). Çocukluk çağı obezitesi ile alakalı bazı spesifik sendromlar açığa çıkarılmıştır (Tablo 3) (120-122). Bunlar obezitenin nadir görülen sebeplerindendir ve yaklaşık olarak tüm obeziteli çocuklar arasında %1'lik bir orana tekabül ederler (123-125).

**Tablo 3.** Obezite ilişkili genetik sendromlar (120-122)

| <b>Sendrom</b>   | <b>Obezite başlangıcı ve tipi</b> | <b>Klinik özellikler</b>  |
|--|-----------------------------------|---|
| Albright herediter osteodistrofisi (psödohipoparatiroidizm tip 1a) | Erken, genel                      | Kısa boy, kısa metakarpal ve metatarsaller, yuvarlak yüz, gecikmiş diş çıkımı ± hipokalsemi ve/veya subkutan kalsiyum veya kemik birikimi (osteoma kutis), hafif algı eksikliği                   |
| Alström  | 2 - 5 yaş arası, santral          | Körlük, sağırılık, akantozis nigrikans, kronik nöropati, tip 2 DM, siroz, sadece erkeklerde, algı normal  |
| Bardet-Biedl   | 1 - 2 yaş arası, santral          | Mental retardasyon, hipotoni, retinitis pigmentoza, polidaktili, hipogonadizm ± glikoz intoleransı, sağırılık, renal hastalık   |
| Beckwith-Wiedemann   | -                                 | Hiperinsülinemi, hipoglisemi, hemihipertrofi, açlık intoleransı   |
| Carpenter  | Santral                           | Mental retardasyon, kısa boy, brakisefali, polidaktili, ayaklarda sindaktili, kriporşidizm, umblikal herni, yüksek damak, erkeklerde hipogonadizm   |
| Cohen  | Orta çocukluk, santral            | Mental retardasyon, mikrosefali, küçük el ve ayaklar, kriporşidizm, hipotoni, infant dönemde gelişme geriliği, belirgin orta kesici dişler, uzun-ince parmaklar                                   |
| Prader – Willi   | 1-3 yaş arası, genel              | Mikrosefali, kısa boy, hipotoni, badem göz, yüksek damak, ensiz el ve ayaklar, gecikmiş puberte, hiperfaji ve erken gelişme geriliği, 2-3 yaşlarda kilo alımında artış, hafif-orta algı eksikliği |

Obezite ile alakalı genetik sendromlara sahip çocuklarda bulgular erken dönemde ortaya çıkmakla birlikte tipik fizik muayene bulgularına sahiptirler (1). Bunlar arasında mental gerilik, kısa boy, büyüme gelişme geriliği, retinal değişiklikler, sağırılık ve dismorfik özellikler sayılabilir (1). Bu sendromların en yaygını Prader-Willi olup

hipotoni, süt çocukluğu döneminde beslenme zorluğu, hiperfaji, erken çocukluk döneminde gelişen obezite ve gelişme geriliği ile karakterizedir (126).

#### 2.1.2.9. Endokrin bozukluklar

Obeziteli çocuk ve adölesanların %1 kadarından endokrin bozukluklar sorumludurlar (125). Bu bozukluklar aşırı obeziteden ziyade fazla kilolu olma veya hafif obeziteye neden olurlar (Tablo 4) (122,124,127). Bu problemleri olan çocukların büyük kısmında kısa boy ve hipogonadizm gözlenmektedir (125). Primer dikkate alınması gereken hususlar şu şekilde sıralanabilir;

- Kortizol fazlalığı, ilaç olarak kortizol kullanımı, Cushing sendromu (128)
- Hipotroidizm (129)
- Büyüme hormonu eksikliği (130)
- Psödohipoparatroidizm tip 1a (Albright herediter osteodistrofisi) (131)

**Tablo 4.** Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili nöroendokrin bozukluklar (122,124,127)

| <b>Bozukluk</b>   | <b>Özellik</b>   |
|---|--|
| Hipotroidizm  | Azalmış lineer büyüme, çoğunlukla sıvı retansiyonuna bağlı hafif kilo alımı, azalmış okul performansı, tembellik, kabızlık, puberte gecikmesi.   |
| Kortizol fazlalığı<br>(Kortikosteroid kullanımı,<br>Cushing sendromu)   | Azalmış lineer büyüme, santral yağ dağılımıyla birlikte hafif veya orta kilo alımı, Supraskapular yağ yastığı, morumsu strialar, akne, hirsütizm, insülin direnci bulguları, nöropsikiyatrik değişiklikler |
| Büyüme hormonu eksikliği  | Azalmış lineer büyüme, hafif kilo alımı, gecikmiş kemik yaşı.<br>Nazal köprünün az gelişmişliği ve dolgun-yuvarlak yüz.  |
| Psödohipoparatroidizm tip<br>1a (Albright herediter<br>osteodistrofisi) | Yuvarlak yüz ve obezite, kısa boy, kısa 4. Metakarpal kemik, gelişme geriliği, hipokalsemi, subkutan kalsifikasyonlar, hiperparatroid kemik hastalığı.   |

#### 2.1.2.9.1. Hipotalamik obezite

Hipotalamik lezyonlar hızlı ilerleyen obeziteye sebep olabilirler ve genellikle tedavileri zordur (Tablo 5) (132-134). Pediatrik yaş grubunda hipotalamik obezite genellikle kranyofarenjiom operasyonlarında sonra gelişir ve panhipopituitarizm ile

birliktedir (1). Benzer durumlar travma, tümör veya hipotalamusu etkileyen inflamatuvar hastalıklarla da gelişebilir (101, 135).

Hipotalamik obezitenin nadir bir sebebi de hızlı gelişen obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon ve otonomik regülasyon bozukluğunun görüldüğü ROHHAD sendromudur (1). Buna nöroendokrin tümörler de eşlik ettiğinde ROHHADNET ismini alır. Hastalar süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde santral hipoventilasyon (konjenital santral hipoventilasyon sendromuna benzetilebilir), hipotalamik-pitüiter aks anormallikleri ve otonomik regülasyon bozukluğuna bağlı hipertermi veya hipotermi atakları ile başvururlar (136-138).

**Tablo 5.** Edinilmiş hipotalamik lezyonlar (132-134)

|  |   |
|--|---|
| Beyin cerrahisi sonrası (kranyofarenjiom operasyonu)                     | Ani ve çok hızlı kilo alımı, hiperfaji. Sıklıkla panhipopituitarizmle ilişkilidir.  |
| Diensefalik tümör  | Başlangıç çeşitlilik gösterir; baş ağrısı, kusma, görme defektleri ve artmış intrakraniyal basıncın diğer bulguları görülebilir.  |
| Konjenital santral hipoventilasyon sendromu (erken veya geç başlangıçlı) | Belirgin santral hipoventilasyon ve otonomik disfonksiyon; PHOX2B mutasyonları ile ilişkili. Obezite belirgin semptom değildir.   |
| ROHHAD/ROHHADNET sendromu  | Hızlı başlangıçlı obezite, santral hipoventilasyon, otonomik disfonksiyon (hipo veya hipertermi görülebilir), nöral krest tümörleri görülebilir. Başlangıç tipik olarak erken çocukluk döneminde olur. Muhtemel imünite aracılıdır. |

ROHHAD/ROHHADNET: Hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon, nöral krest tümörleri var veya yok.

#### 2.1.2.9.2. Metabolik programlama

Gelişme sürecindeki kritik zamanlarda çevresel ve beslenme etkenlerin, obezite ve metabolik hastalık gelişme yatkınlığı üzerine kalıcı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (1). Bu etkilere öncülük eden medyatörler ve mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir, fakat gelecekteki çalışmaların ana konusunu oluşturacaklardır (133,139). Metabolik programlama olarak isimlendirilen bu fenomen genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra obezitenin epigenetik mekanizmalarla jenerasyonlar arası geçişinin bir parçasını oluşturmaktadır (140). Metabolik programlama için en iyi kanıtlar gestasyon dönemine aittir(1). Süt

çocukluğu ve erken çocukluk dönemi için daha az sayıda kanıt bulunmakla birlikte daha geç dönemler için bu kanıtların sayısı çok azdır (1).

Maternal vücut ağırlığı ve gebelikteki beslenmesel faktörler muhtemelen metabolik programlamanın en belirleyici faktörleridir (1). SGA (gestasyonel yaşa göre küçük) doğan bebekler, LGA (gestasyonel yaşa göre büyük) doğan bebekler ve prematürelde, obezite durumları kontrol edilse bile, çocukluk ve erken gençlik dönemlerinde insülin direnci gelişme oranları daha yüksektir (141-144). Benzer olarak birçok popülasyon tabanlı çalışma, fetal beslenmeyi yansıttığı için, doğum ağırlığı ile sonradan gelişecek diyabet, kalp hastalığı, insülin direnci ve obeziteyi ilişkili bulmuşlardır (134,145-147). Ayrıca erken gebelik dönemindeki VKİ'nden bağımsız olarak, gestasyonel maternal diyabet, doğacak erkek çocuklarının yetişkinlik döneminde yüksek VKİ'ne sahip olmaları ile ilişkili bulunmuştur (148).

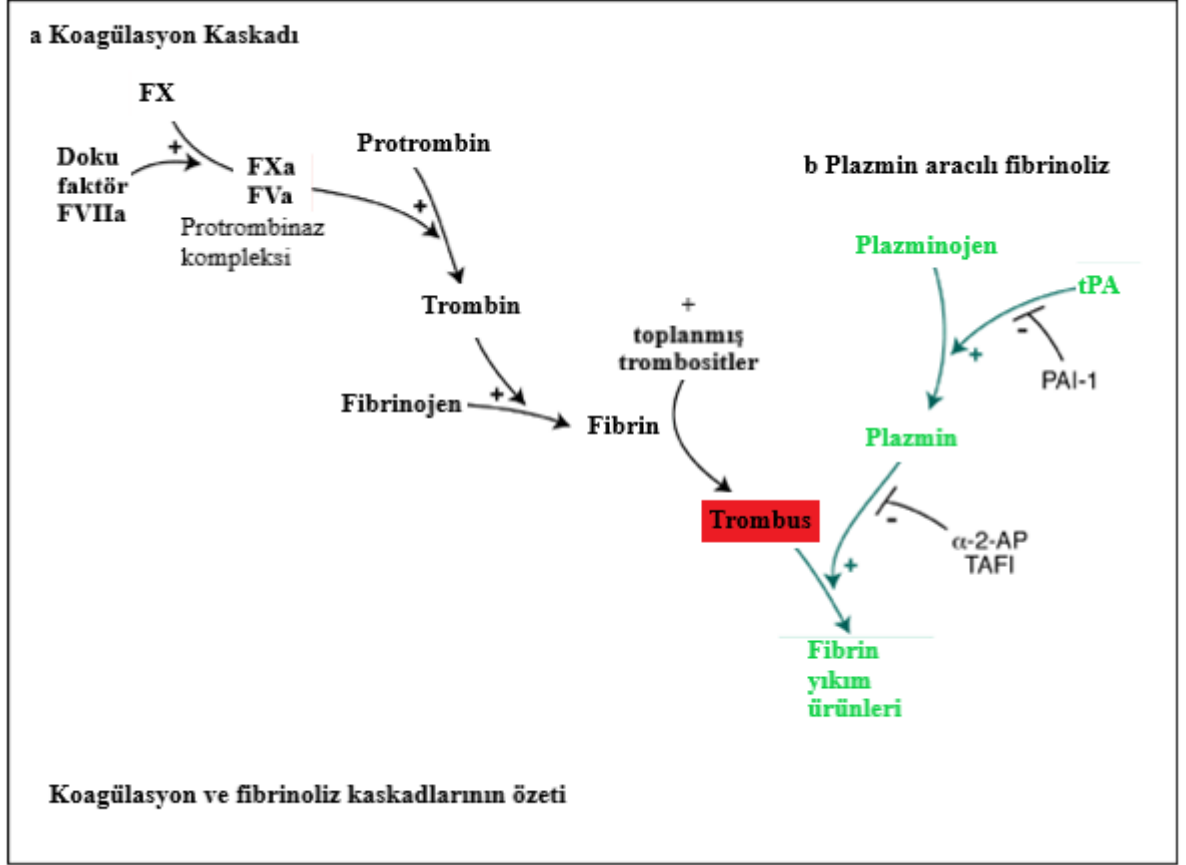
Süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi de muhtemelen metabolik programlama için kritik periyotlardır (1). Çeşitli popülasyonlarda yapılan bazı çalışmaların gösterdiğine göre bu dönemlerde gelişen hızlı kilo alma, ileriki zamanlarda obezite ve metabolik sendrom gelişme riskini arttırmaktadır (149-152) veya erken çocuklukta fazla yağlanma, kan basıncı ve diğer kardiyovasküler riskler açısından orta seviyeli negatif sonuçlara sebebiyet verebilmektedir (153-156).

## **2.2. Koagülasyon Kaskadı**

Koagülasyon kaskadı ve plazmin aracılı fibrinolizin özeti Şekil 4'ün a bölümünde görülebilmektedir (157). Pıhtı oluşumuna öncülük eden koagülasyon kaskadı in vivo olarak doku faktör (TF) ve faktör VIIa (FVIIa) ile başlamaktadır (157). Bu da protrombinaz kompleksinin (FXa ve FVa) aracılığı ile protrombinin trombine dönüşümüne neden olmaktadır (157). Fibrinojenin trombin tarafından birbirini izler şekilde ayrıştırılması ve trombositlerin toplanması ile trombüs oluşumu gerçekleşir (157). Fibrin pıhtı, yine trombinin aktive ettiği FXIII tarafından daha da stabilize edilir (157). Ayrıca pıhtılaşma süreci bazı diğer pozitif geri bildirimlerle daha da güçlendirilir (157).

Şekil 4'ün b kısmında plazmin aracılı fibrinoliz gösterilmiştir (157). Plazmin aracılı fibrinolizin sonucunda pıhtının yıkımı ve fibrin yıkım ürünlerinin oluşumu gerçekleşir (157). Bu süreç tPA tarafından plazminojenin plazmine dönüştürülmesi ile başlar (157). PAİ-1 hızlı bir şekilde tPA'ü inhibe eder (157). Alfa-2-antiplazmin ( $\alpha$ -2-

AP), plazmin ile 1:1 inhibitör kompleksi oluşturarak plazmini inhibe eder (157). Trombin aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI) fibrinin C-terminal lizin kalıntısını ayırarak plazminojenin fibrin tarafından koaktivasyonunu engeller (157).



Şekil 4. Koagülasyon kaskadı ve plazmin aracılı fibrinoliz (157)

Fibrinolitik sistem tPA'ün plazminojeni plazmine dönüştürmesi ile aktive olur (10). Sadece serbest, bağ yapmamış tPA'ün fibrinolitik aktivatör etkinliği vardır. tPA, PAI-1 ve diğer serpinler tarafından inhibe edilir ve sonucunda enzimatik olarak aktif olmayan kovalent tPA-inhibitör kompleksleri oluşturulur (10). Dolaşımdaki tPA sadece endotel hücrelerinden salgılanır. Fakat PAI-1 farklı bireylerde çeşitli kaynaklardan salgılanır (10). Vasküler düz kaslar, makrofajlar, monositler, hepatositler ve adipositler bu kaynaklardandır (10). Adiposit doku obezite ve metabolik sendromda, plazma PAI-1 seviyelerinin majör belirleyicisi olabilmektedir (11,158,159).

### 2.3. Doku Plazminojen Aktivatör (tPA)

tPA, 68 kDa ağırlığında olup primer olarak endotel hücrelerinde üretilir ve intravasküler olarak primer etkisini gösterir (9). Doğal inhibitörü olan plazminojen



aktivatör-1 ile birlikte dolaşımında yer alır (9). Çoğu yapısal olarak sekrete edilmekle birlikte spesifik uyarı varlığında, sekretuar bir granül kompartımanından bolus şeklinde salgılanması da gerçekleşebilir (160). tPA plazmin tarafından tek zincirliden (sc-tPA) çift zincirli (tc-tPA) bir enzime dönüştürülür (161). Fakat diğer serin proteazların tersine tek zincirli molekül de bir zimojen olmayıp, bir enzimdir ve iki zincirli molekülle aynı enzimatik aktiviteye sahiptir (161). Plazminojenin bir aktivatörü olarak tPA sadece substratı olan fibrin varlığında etkili bir biçimde çalışmaktadır (161). Bu yüzden dolaşımdaki fibrinojenle ilişkisine binaen plazminojen, fibrin monomerlerinin polimerizasyonu ile fibrin tabakasına yapıştırılır (9). Bu nedenle fibrin plazminojenin plazmine aktivasyonunda hem bir kofaktör, hem de plazminin en çok tercih ettiği substrattır (9).

#### **2.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAİ-1)**

PAİ-1, serpin-1 olarak da isimlendirilmekle birlikte, ürokinaz (uPA) ve tPA isimli proteazların inhibisyonu şeklinde etkisini göstermekle birlikte, ayrıca serin proteaz inhibitörü ailesindedir (4). Fibrinolizin gerçekleşecek basamaklarında dengelemeden sorumlu etkenlerdendir (5). En önemli görevi fibrinolitik aktivitenin azaltılması sonucunda fibrin miktarının artmasını desteklemektir (5). Plazminojen aktivatör inhibitör Tip 1 glikoprotein yapıda olup, proteaz inhibitörlerinin serpin familyasında yer alır ve 379 aminoasiti olup 45 kDa ağırlığa sahiptir (6). PAİ-1 geninin lokasyonu 7. Kromozomda bulunmaktadır (7q21,3-q22) (7). Bazı çalışmalarda koroner kalp hastası insanların dolaşımında PAİ-1 düzeyi yüksek tespit edilmiş olup, aterotromboz gelişiminde ciddi rolü olabileceği iddia edilmiştir (8). Özellikle insülin direnci olan hastalarda artmış PAİ-1 ve tPA seviyeleri kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı gösterilmiştir (10-13). PAİ-1 normal referans aralığı 2-15 AU/ml'dir (162).

İD (İnsülin Direnci) ölçümü için farklı metotlar olsa da HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) metodu kolay uygulanabilirliği açısından sık kullanılan bir metottur (163, 164). HOMA değeri normal olan bireylerde bu değer 2,7'den küçük bulunur (163, 164). HOMA değeri 2,7 veya daha yüksek ise hastada insülin direncini var demektir (163,164).

**Tablo 6.** İnsülin direncinin hesaplanması (163,164)

|   |
|---|
| <b>İD için HOMA formülü</b>   |
| $HOMA = \text{Açlık insülini(mikroU/ml)} \times \text{Açlık kan glikozu(mg/dl)} \div 405$ |

tPA antijeninden ziyade tPA/PAİ-1 kompleksinin trombotik olaylar açısından daha ciddi bir belirleyici olduğu söylenmektedir (165). Hatta bu kompleks seviyesinde artışın ilk olarak inme açısından artmış risk anlamına geldiği gösterilmiştir (13,166).

#### **2.4.1. PAİ-1'in değişik patofizyolojik süreçlerdeki rolü**

İnsanlar arasında yapılan çeşitli epidemiyolojik, klinik ve in vitro deneysel çalışmaların gösterdiğine göre PAİ-1 fibrinoliz, tromboz, restenoz, ateroskleroz, obezite, apoptoz, hücre adezyonu, hücre göçü, yara iyileşmesi, anjiogenez, inflamasyon, kemotaksis ve fibrozis gibi birçok patolojik ve fizyolojik süreçlerde rol almaktadır (167).

##### **2.4.1.1. Kardiyovasküler hastalıklarda PAİ-1**

Plazminojen sentez ve fonksiyonundaki anormallikler, damar duvarından bozulmuş tPA salınımı ve artmış PAİ-1 seviyeleri yanlış fibrinolitik cevaba sebep olabilir (168,169). Fibrinolizde en çok tespit edilen anormallik aşırı PAİ-1 seviyeleridir (167). Artmış PAİ-1 seviyeleri ile miyokart enfarktüsü, derin ven trombozu, restenoz, anevrizma oluşumu ve anjiogenez arasında bağlantı olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir (167). Ayrıca artmış PAİ-1 seviyeleri bazı sepsis vakalarında da yüksek olarak saptanmıştır (170). Aterosklerotik lezyonlarda ve aterosklerotik damar duvarlarında PAİ-1 salınımı da artmaktadır (171). Tüm bu çalışmalara rağmen bazı çalışmalarda da bu sonuçlarla uyuşmayan sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir. Mesela bazı çalışmalar artmış PAİ-1 seviyeleri ile derin ven trombozu arasında bağlantı olduğunu tasdiklememiştir (172). Buna ek olarak 1996 yılında Juhan-Vague ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış PAİ-1 seviyelerine bağlı görülen kardiyovasküler risklerin insülin direncine neden olan faktörlerin düzeltilmesi ile kaybolduğu bildirilmiştir (173). Nihayetinde bu bulgular, artmış PAİ-1 seviyelerinin obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler olaylar açısından risk oluşturduğuna dair bağlantı olduğu hipotezinin temelini oluşturmaktadır (167).

#### 2.4.1.2. Kanserde PAİ-1

PAİ-1'in kanser üzerine etkisi hem onun inhibitör özellikleri (mesela plazmin oluşumunu azaltması ve takip eden olaylar) hem de vitronektin bağlama özellikleriyle ilişkilidir (167). Meme kanseri, gastrik kanser, over kanseri, mesane kanseri ve oral kanserler gibi birçok insanlarda görülen kanser türlerinde yüksek PAİ-1 seviyesinin kötü prognozla sonuçlandığını gösteren klinik veriler vardır (174,175). Bu veriler PAİ-1'in invazyon ve metastazı inhibe etmekten ziyade, tümörlü ve tümörlü olmayan hücre dizilerinde apoptozu inhibe ederek tümör büyümesine yol verdiğini gösteren çalışmalarla paralellik göstermektedir (176). Ek olarak hastada anormal PAİ-1 seviyelerinin olmaması tümör gelişimini geciktirmektedir (177), kanser invazyonunu önlemektedir ve endotelial invazyon başlangıcının ılımlı bir inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır (178).

#### 2.4.1.3. Obezite, insülin direnci ve PAİ-1

PAİ-1 yüksek seviyeleri obezite ile ilişkilidir ve hem PAİ-1 (179), hem de obezite (180,181), ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk anlamına gelir. PAİ-1 seviyesini plazmada yükselten hücreler arasında adipositler, hepatositler ve endotel hücreleri yer alır. Değişik çalışmalarda obezitede hiperinsülineminin yüksek PAİ-1 seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (182). Bu durum da insülin direnci ile yüksek PAİ-1 seviyeleri arasında bağ olduğu ihtimalini kuvvetlendirmektedir. İn vitro çalışmalarda gösterildiği üzere insülin, arteriyal endotel hücrelerinden (183,184) ve hepatositlerden (185) PAİ-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Plazma PAİ-1 seviyeleri ve açlık insülininin birbiri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalara (186) rağmen akut hiperinsülinemi plazma PAİ-1 konsantrasyonlarını değiştirmemektedir (187-190). Potter Van Loon ve arkadaşlarının (191) hiperinsülinemik ve kan şekeri normal hastaları kümeleyerek yaptığı çalışmalarında, insülin direnci, diyastolik arteriyal kan basıncı, VKİ ve bel-kalça oranı gibi parametreler göz önünde bulundurulmuştur. Sonuçta diyabetik olup olmamalarından bağımsız olarak, obez hastalarda PAİ-1 varyasyonunun ana belirleyicisinin insülin direnci olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca yine İDS'unun (İnsülin Direnç Sendromu) bir komponenti olan lipit anormallikleri de yükselmiş PAİ-1 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (8,192,193).

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 2017 Ocak ayından itibaren 2018 Ocak ayına kadar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı polikliniklere başvuran 2 yaş üstü 60 çocuk dâhil edildi. Vakalar demografik ve antropometrik değerlendirmelerine göre hasta ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dâhil edilen çocukların vasilerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam formu alındı. Hastanemizin klinik araştırmalar etik kurulundan çalışmayla ilgili etik kurulu onayı alındı (Ek-1). BAP (Bilimsel Araştırma Projesi) desteği için KSÜ Araştırma projeleri Yönetim Birimi' ne başvuruda bulunuldu ve 2017/7-185 D numaralı proje olarak onam alındı.

Çalışmada yer alanların metre cinsinden boy ve kilogram cinsinden kilo ölçümleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun VKİ değerleri kilonun (kg) boyun (m) karesine bölünmesi formülü ( $VKI = \frac{kg}{m^2}$ ) ile hesaplandı. 30 obezite tanısı alan çocuk hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Obezite tanısında VKİ persantilinin 95 ve üzeri olması kıstas olarak alındı. Hastaların VKİ persantilleri belirlenirken Neyzi ve arkadaşlarının yaşa göre VKİ persantil eğrileri (30) rehber alındı. Bu rehberlere göre VKİ' i 95 persantilin altında olan 30 hasta kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubundaki çocuklar VKİ persantil aralığına göre ayrıca sınıflandırıldı. Yaşa ve cinsiyete göre VKİ 5. persantilin altında olanlar düşük kilolu, 5. persantilde veya daha büyük ve 85. persantilden küçük olanlar normal kilolu, 85. persantilden büyük ve 95. persantilden daha küçük olanlar fazla kilolu olarak sınıflandırıldı (18, 19).

Çalışmaya hastalar dâhil edilirken, herhangi bir kronik hastalığı veya akut enfeksiyonu olmaması açısından değerlendirme yapıldı. Ayrıntılı tıbbi anamnez ve özgeçmişleri not edildi, fizik muayeneleri yapıldı. Kriterleri karşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya dâhil olan kişilerin yaş cinsiyetleri demografik özellikleri olarak not edildi. Hasta grubuna paralel olarak, kontrol grubuna vaka seçilirken yaş ve cinsiyet uyumu gözetilmeye çalışıldı.

Hastalardan obezite ile ilişkili olan rutin laboratuvar testlerinin (insülin, kortizol, kan glikozu, serbest T4, TSH, hemogram, tam idrar tetkiki, LDL, trigliserit, HDL, VLDL, total kolesterol) yanında bir biyokimya tüpüne 5 cc kan alınarak PAİ-1 ve tPA çalışılmak üzere kan numuneleri toplandı. Tetkik almadan önce olguların 10-12 saat açlıkları olmasına dikkat edildi. Yapılan rutin laboratuvar testleri hastanemizin

biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimya testleri için Siemens ADVIA 1800, hormon testleri için Cobas 8000, hemogram testleri içinse Sysmex XT-1800i cihazları ve cihazlara uygun kitler kullanıldı. PAİ-1 ve tPA parametrelerinin çalışılması için alınan numuneler doku tiplene ve genetik laboratuvarında, santrifüj edildikten sonra -80 santigrat derecelik dondurucuda kit temin süresince saklandı. Vakaların sonuçlanan rutin laboratuvar parametrelerinden insülin ve açlık kan glikozu sonuçları not edildi. HOMA skoru kullanılarak hastaların insülin dirençleri hesaplandı. “*HOMA-IR=Açlık insülini(mikroU/ml) X Açlık kan glikozu(mg/dl) ÷ 405*” formülü ile bulunan HOMA skoru 2,7 den yüksek olanlarda insülin direnci olduğu kabul edildi (161, 162). Çıkan sonuçlara göre vakalar, insülin direnci olan ve olmayan şeklinde 2 yeni gruba ayrıldı.

Numuneler, PAİ-1 için Human plasminogen activator inhibitor 1 eliza kiti, tPA için Human Tissue-type Plasiminogen Actilyse eliza kiti kullanılarak, eliza yöntemi ile çalışıldı. Alınan PAİ-1 ve tPA sonuçlarının farklılığına yönelik, hasta ve kontrol grupları arasında kıyaslama yapıldı. Ayrıca İD olan ve İD olmayan gruplar arasında da PAİ-1 ve tPA sonuçları karşılaştırıldı.

#### 4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. İstatistik parametreleri Medyan (Q1-Q3) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Tablolar grafikler ile desteklenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 programından yararlanılmıştır.



## 5. BULGULAR

Hastaların demografik ve antropometrik verileri ile ilgili detaylı bulgular Tablo 7’de özetlenmiştir. 30 hasta, 30 kişi de kontrol grubunda incelendi. Toplam vakaların %53,3’ü (32 kişi) erkek, %46,7’si (28 kişi) kız cinsiyete sahipti. Grupların medyan yaş değeri 12 idi. Kontrol grubunun aritmetik ortalama boy değeri 1,48 m, hasta grubunun aritmetik ortalama boy değeri 1,52 m olarak tespit edildi. Toplam vakaların medyan boy değeri ise 1,54 olarak tespit edildi. Kilo değerleri incelendiğinde kontrol grubunun aritmetik ortalama kilosu 42,1 kg bulundu. Hasta grubunun aritmetik ortalama kilo değeri ise 68,7 kg idi. Hasta grubu obez vakalardan seçildiği için bu farkın oluştuğu düşünüldü. Kilo değerlerinin medyan değeri ise 55,1 olarak tespit edildi. VKİ aritmetik ortalamalarına bakıldığında kontrol grubunda bu değer 18,3 olarak tespit edildi. Hasta grubunda ise bu değer 28,6 olarak tespit edildi. Hasta grubunun ortalama VKİ değerleri kontrol grubuna göre yüksekti. Toplam vakaların VKİ medyan değeri 24,8 idi.

Hasta grubunun tamamının VKİ persantili 95 ve üzerinde idi (30 hasta). Kontrol grubunun VKİ’ne göre sınıflandırılmasında ise 6 hasta (%10) 85-95 persantil arasında, 2 hasta (%3,3) 75-85 persantil arasında, 4 hasta (%6,7) 50-75 persantil arasında, 8 hasta (%13,3) 25-50 persantil arasında, 1 hasta (%1,7) 15-25 persantil arasında, 5 hasta (%8,3) 5-15 persantil arasında, 4 hasta da (%6,7) 5 persantil ve altında yer alıyordu.

**Tablo 7.** Hastaların demografik ve antropometrik verileri

|  |                      |                |                    |       |
|--|----------------------|----------------|--------------------|-------|
| Yaş                                      |                      | Medyan (Q1-Q3) | 12,00 (9,00-14,00) |       |
| Cinsiyet                                 | Erkek                | n (%)          | 32                 | %53,3 |
|  | Kız                  | n (%)          | 28                 | %46,7 |
| Grup                                     | Hasta grubu          | n (%)          | 30                 | %50,0 |
|  | Kontrol grubu        | n (%)          | 30                 | %50,0 |
| Boy (m)                                  |                      | Medyan (Q1-Q3) | 1,54 (1,38-1,62)   |       |
| Kilo (kg)                                |                      | Medyan (Q1-Q3) | 55,1 (35,5-68,3)   |       |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) |                      | Medyan (Q1-Q3) | 24,8 (17,8-27,7)   |       |
| VKİ Persantiline göre                    | 95 persantil ve üstü | n (%)          | 30                 | %50,0 |

|         |                       |       |   |       |
|---------|-----------------------|-------|---|-------|
| Olgular | 85-95 persantil arası | n (%) | 6 | %10,0 |
|         | 75-85 persantil arası | n (%) | 2 | %3,3  |
|         | 50-75 persantil arası | n (%) | 4 | %6,7  |
|         | 25-50 persantil arası | n (%) | 8 | %13,3 |
|         | 15-25 persantil arası | n (%) | 1 | %1,7  |
|         | 5-15 persantil arası  | n (%) | 5 | %8,3  |
|         | 5 persantil ve altı   | n (%) | 4 | %6,7  |

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama insülin ( $\mu$ IU/ml), kan glikozu (mg/dL), HOMA skoru, PAİ-1 (ng/ml) ve tPA (ng/ml) seviyeleri ve VKİ ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 8’ de özetlenmiştir.

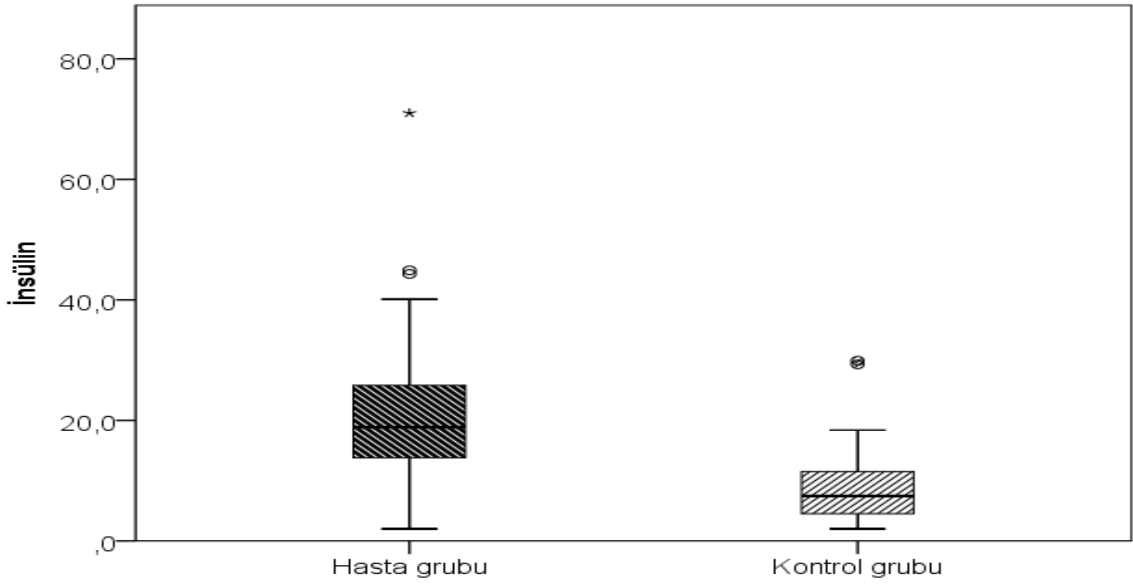
**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|  | Hasta grubu |       |        | Kontrol grubu |       |        | MW-U    | p                  |
|--|-------------|-------|--------|---------------|-------|--------|---------|--------------------|
|  | Medyan      | Q1    | Q3     | Medyan        | Q1    | Q3     |         |                    |
| İnsülin                                  | 18,9        | 13,8  | 25,8   | 7,4           | 4,5   | 11,5   | 192,000 | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Kan Glikozu                              | 85          | 79    | 95     | 87            | 81    | 92     | 424,500 | 0,706              |
| HOMA Skoru                               | 4,14        | 3,18  | 5,10   | 1,58          | ,92   | 2,47   | 191,500 | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1(ng/ml) | 21,50       | 19,03 | 29,08  | 24,67         | 21,92 | 28,35  | 336,000 | 0,092              |
| Doku Plazminojen Aktivatör (ng/ml)       | 104,16      | 89,46 | 126,54 | 112,74        | 98,88 | 135,66 | 413,000 | 0,584              |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 27,7        | 25,8  | 31,0   | 17,8          | 15,6  | 20,3   | 14,500  | <b>p&lt;0,001*</b> |

Mann-Whitney U Test;  $\alpha$ :0,05; \*Gruplar Arasındaki Farklılık İstatistiksel Olarak Anlamlı

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama insülin düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun ortalama insülin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (18,9 vs 7,4,  $p<0,001$ ) (Şekil 5).

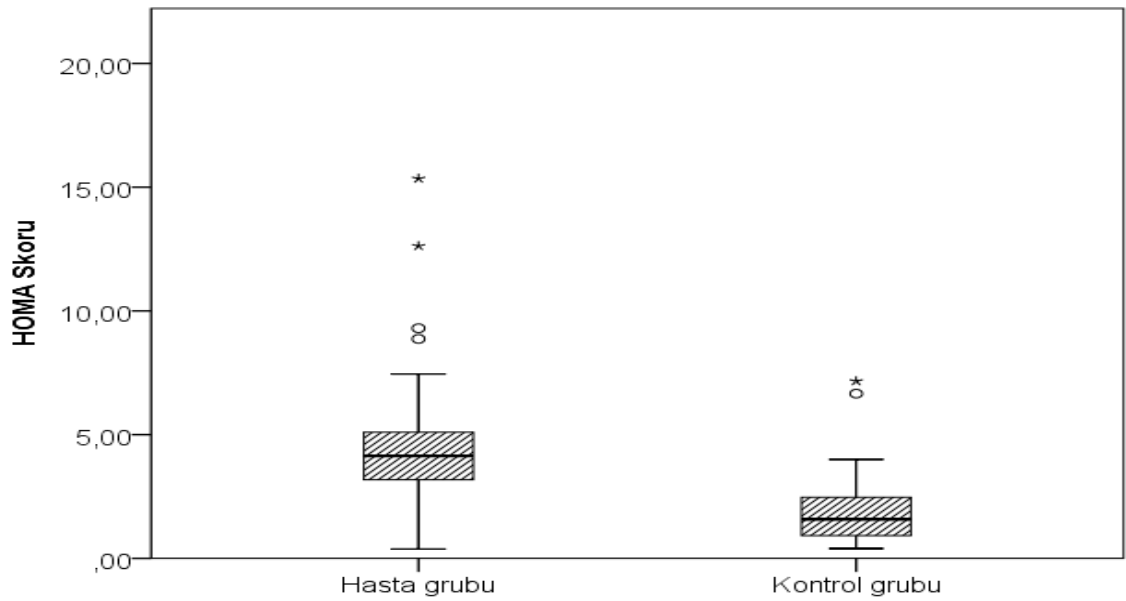




**Şekil 5.** Hasta ve kontrol grupları arasında insülin ( $\mu\text{IU/ml}$ ) seviyelerinin karşılaştırılması

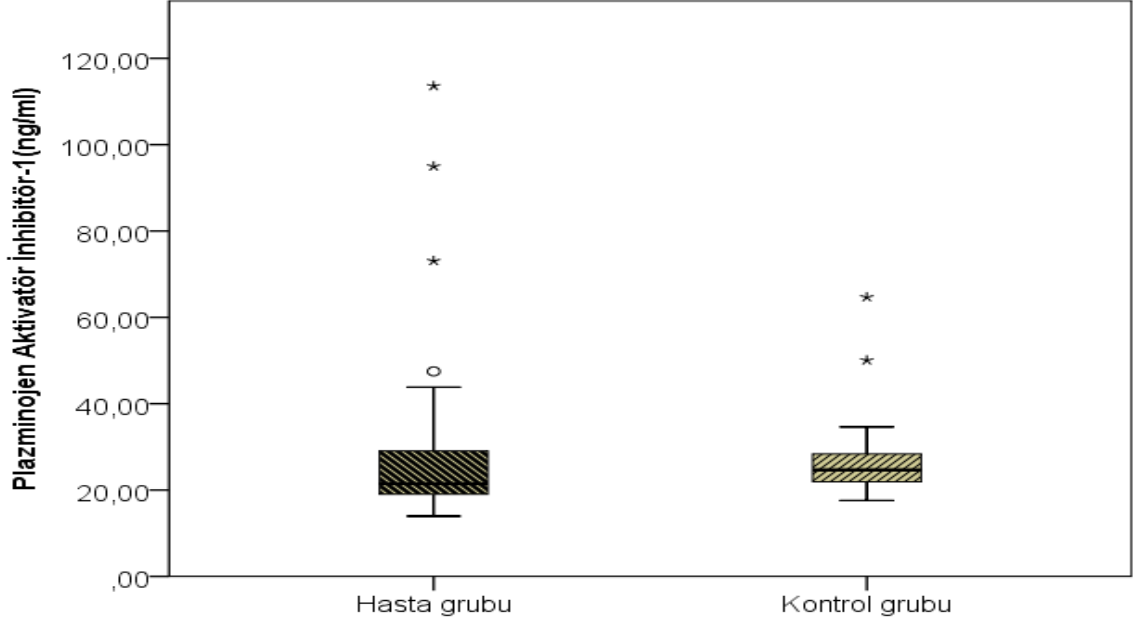
Hasta ve kontrol grupları arasında kan glikoz ( $\text{mg/dl}$ ) düzeylerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (85 vs 87,  $p=0,70$ ).

Hasta ve kontrol grupları arasında HOMA skorları karşılaştırıldığında ise hasta grubunun ortalama HOMA skoru, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (4,14 vs 1,58,  $p<0,001$ ) (Şekil 6).



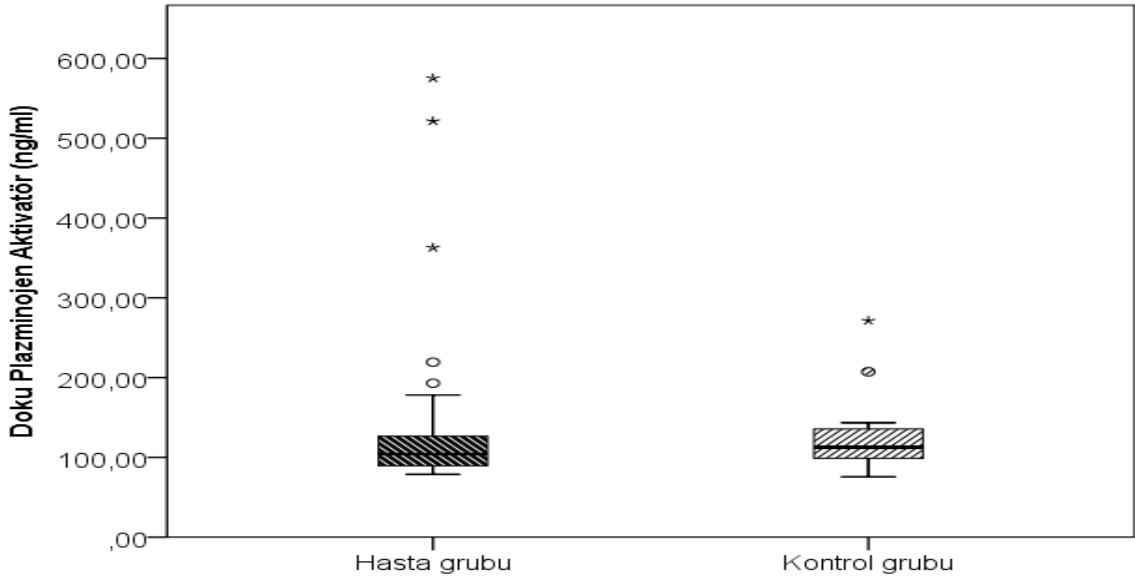
**Şekil 6.** Hasta ve kontrol grupları arasında HOMA skorlarının karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında PAİ-1 (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,09$ ). Hasta grubunun ortalama PAİ-1 değeri 21,5 ng/ml, kontrol grubunun ortalama PAİ-1 seviyesi 24,6 ng/ml olarak saptandı (Şekil 7).



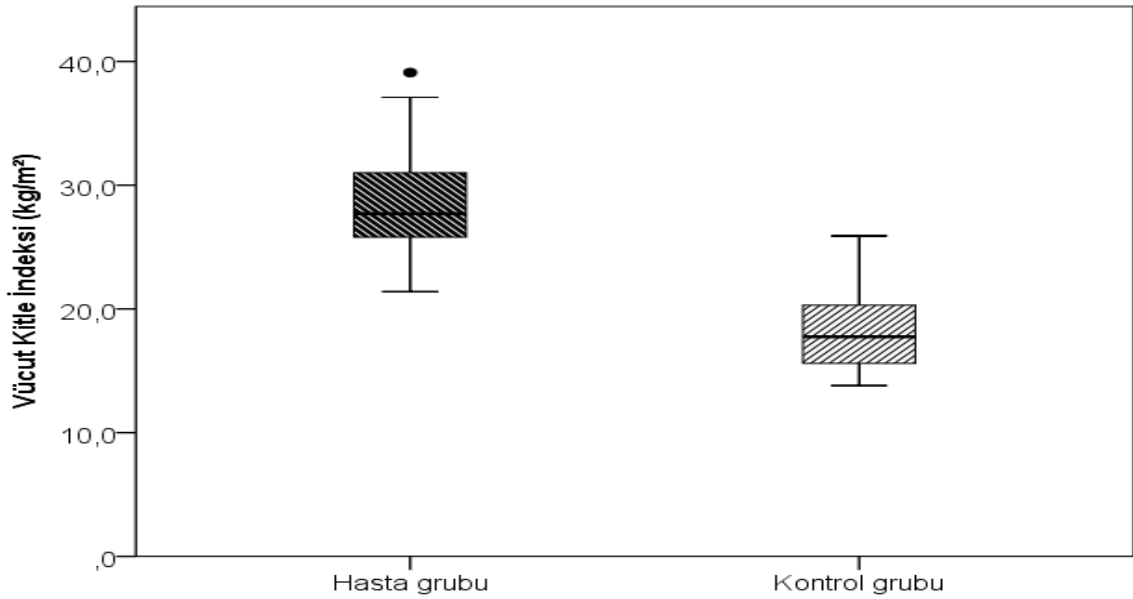
Şekil 7. Hasta ve kontrol grupları arasında PAİ-1 seviyelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında tPA (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,58$ ). Hasta grubunun ortalama tPA değeri 104,1 ng/ml, kontrol grubunun ortalama tPA değeri 112,7 ng/ml olarak saptandı (Şekil 8).



**Şekil 8.** Hasta ve kontrol grupları arasında tPA seviyelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ'lerinin kıyaslanmasında hasta grubunun ortalama VKİ değeri, kontrol grubununkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (27,7 vs 17,8,  $p < 0,001$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9.** Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ değerlerinin karşılaştırılması

İD durumuna göre olgular iki gruba ayrıldı. Toplamda 30 olgunun (%50) İD var, 30 olgunun da (%50) İD yoktu. Kontrol grubundan 6 olgunun (kontrol grubunun %20'si) HOMA skoru 2,7'nin üzerinde saptandı ve İD var olan grupta değerlendirildi. Bu olgularda; 1 olgunun VKİ 5 persantil altında, 1 olgunun 5-15 persantil arasında, 1

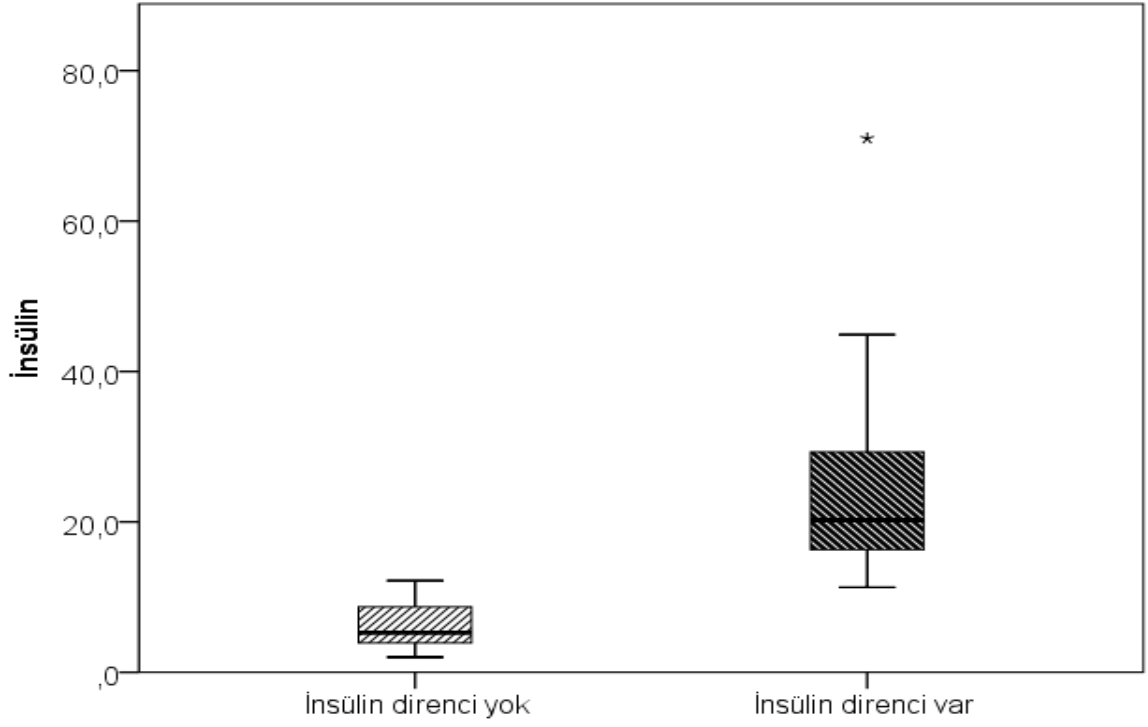
olgunun 25-50 persantil arasında, 2 olgunun 50-75 persantil arasında ve 1 olgunun 85-95 persantil arasında saptandı. Kontrol grubundaki VKİ'ne göre oluşturulan alt grupların birbiri ile kıyaslanmasında, İD varlığı açısından değerlendirildiğinde herhangi bir istatistiksel anlam saptanmadı ( $p>0,05$ ). İD olan diğer 24 olgu da (hasta grubunun %80'i) hasta grubundaydı. İD olan ve olmayan hasta gruplarında insülin, kan glikozu, HOMA skoru, PAİ-1 seviyesi, tPA seviyesi ve VKİ değerlerinin kıyaslanmasına dair veriler Tablo 9'da özetlendi.

**Tablo 9.** İD olan ve olmayan olguların VKİ ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|   | İnsülin direnci yok |       |        | İnsülin direnci var |       |        | MW-U    | p                  |
|---|---------------------|-------|--------|---------------------|-------|--------|---------|--------------------|
|   | Medyan              | Q1    | Q3     | Medyan              | Q1    | Q3     |         |                    |
| İnsülin                                   | 5,3                 | 3,9   | 8,7    | 20,3                | 16,3  | 29,3   | 4,000   | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Kan Glikozu                               | 84                  | 79    | 89     | 89                  | 85    | 96     | 292,000 | <b>0,019*</b>      |
| HOMA Skoru                                | 1,04                | ,86   | 1,82   | 4,32                | 3,41  | 6,77   | ,000    | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (ng/ml) | 24,80               | 21,92 | 29,72  | 21,70               | 20,13 | 28,35  | 359,000 | 0,179              |
| Doku Plazminojen Aktivatör (ng/ml)        | 115,23              | 94,20 | 135,66 | 104,70              | 98,58 | 126,54 | 447,000 | 0,965              |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )  | 19,0                | 15,6  | 23,0   | 27,4                | 25,2  | 30,8   | 117,000 | <b>p&lt;0,001*</b> |

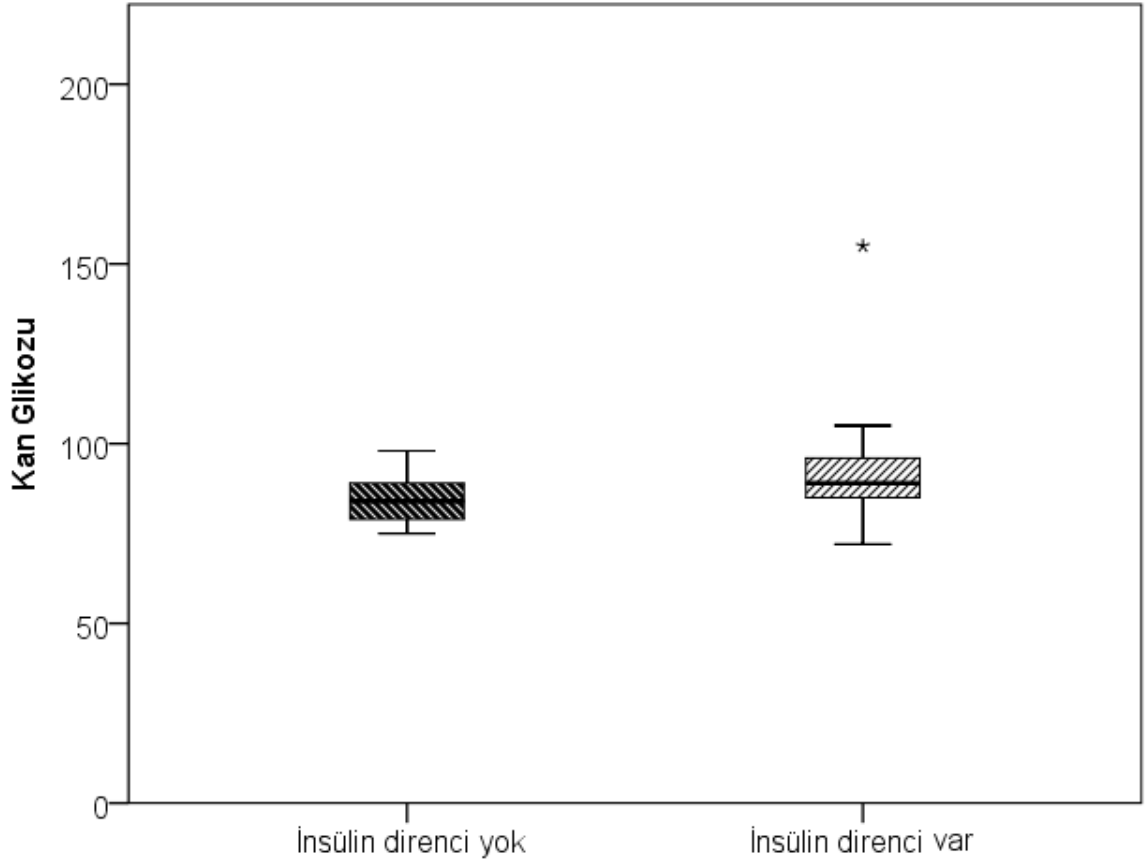
Mann-Whitney U Test;  $\alpha:0,05$ ; \*Gruplar Arasındaki Farklılık İstatistiksel Olarak Anlamlı

İD olan ve olmayan gruplarının ortalama insülin düzeyleri karşılaştırıldığında, İD yüksek olan grubun ortalama insülin düzeyi, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (20,3 vs 5,3,  $p<0,001$ ) (Şekil 10).



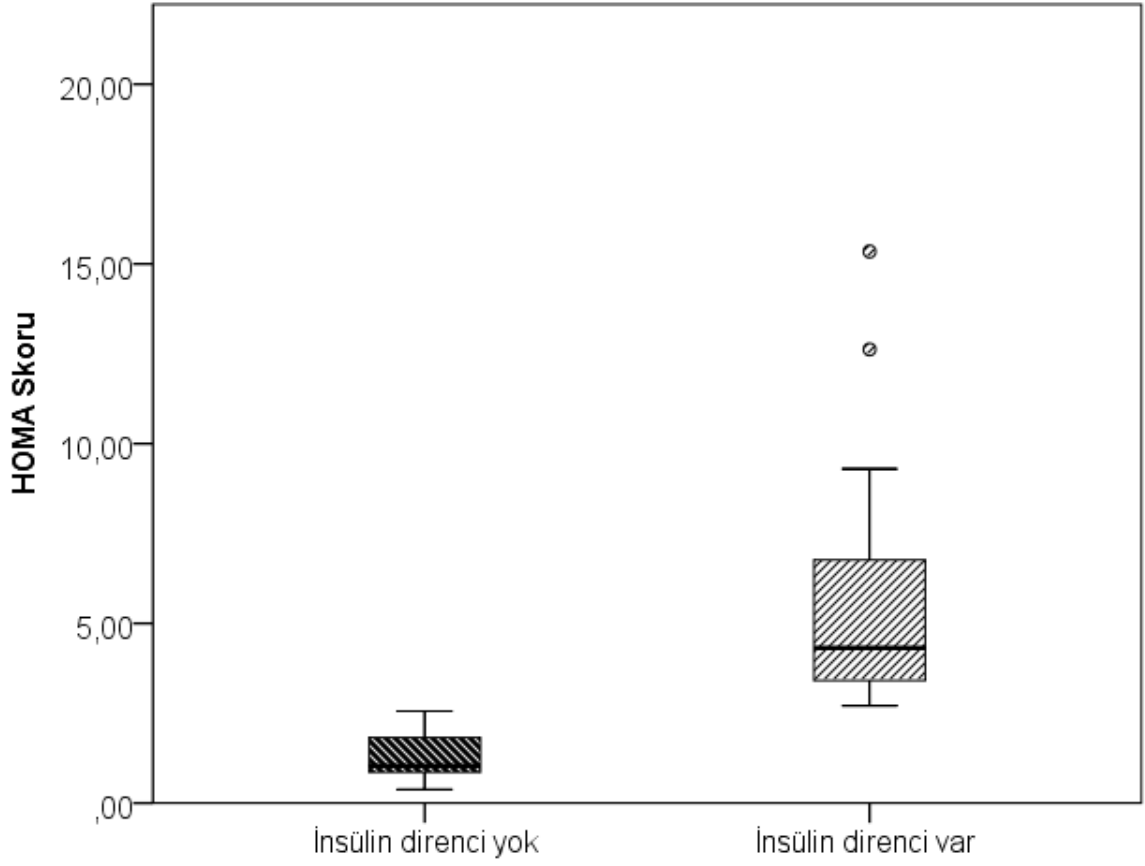
**Şekil 10.** İD durumuna göre grupların insülin düzeylerinin karşılaştırılması

İD olan ve olmayan gruplarının ortalama kan glikozu düzeyleri karşılaştırıldığında, İD yüksek olan grubun ortalama kan glikozu düzeyi, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (89 vs 84,  $p=0,019$ ) (Şekil 11).



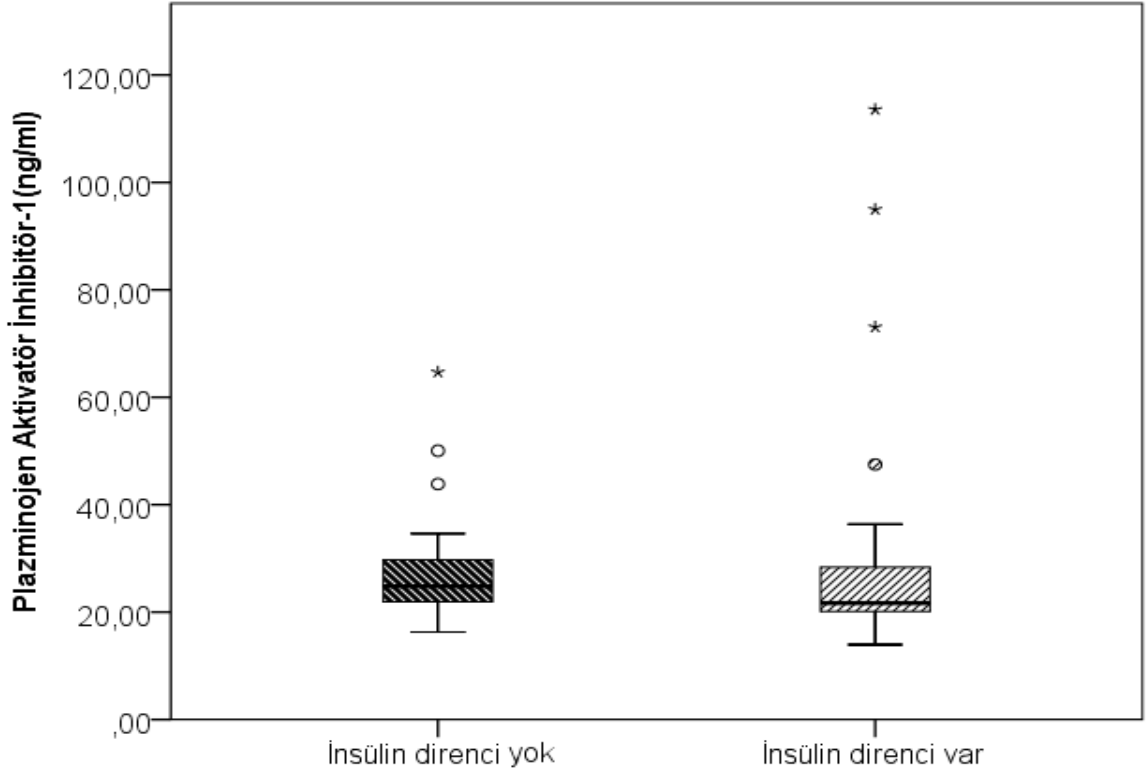
**Şekil 11.** İD durumuna göre grupların kan glikozu düzeylerinin karşılaştırılması

İD olan ve olmayan gruplarının ortalama HOMA skorları karşılaştırıldığında, İD yüksek olan grubun ortalama HOMA skoru, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (4,32 vs 1,04,  $p < 0,001$ ) (Şekil 12).



**Şekil 12.** İD durumuna göre grupların HOMA skorlarının karşılaştırılması

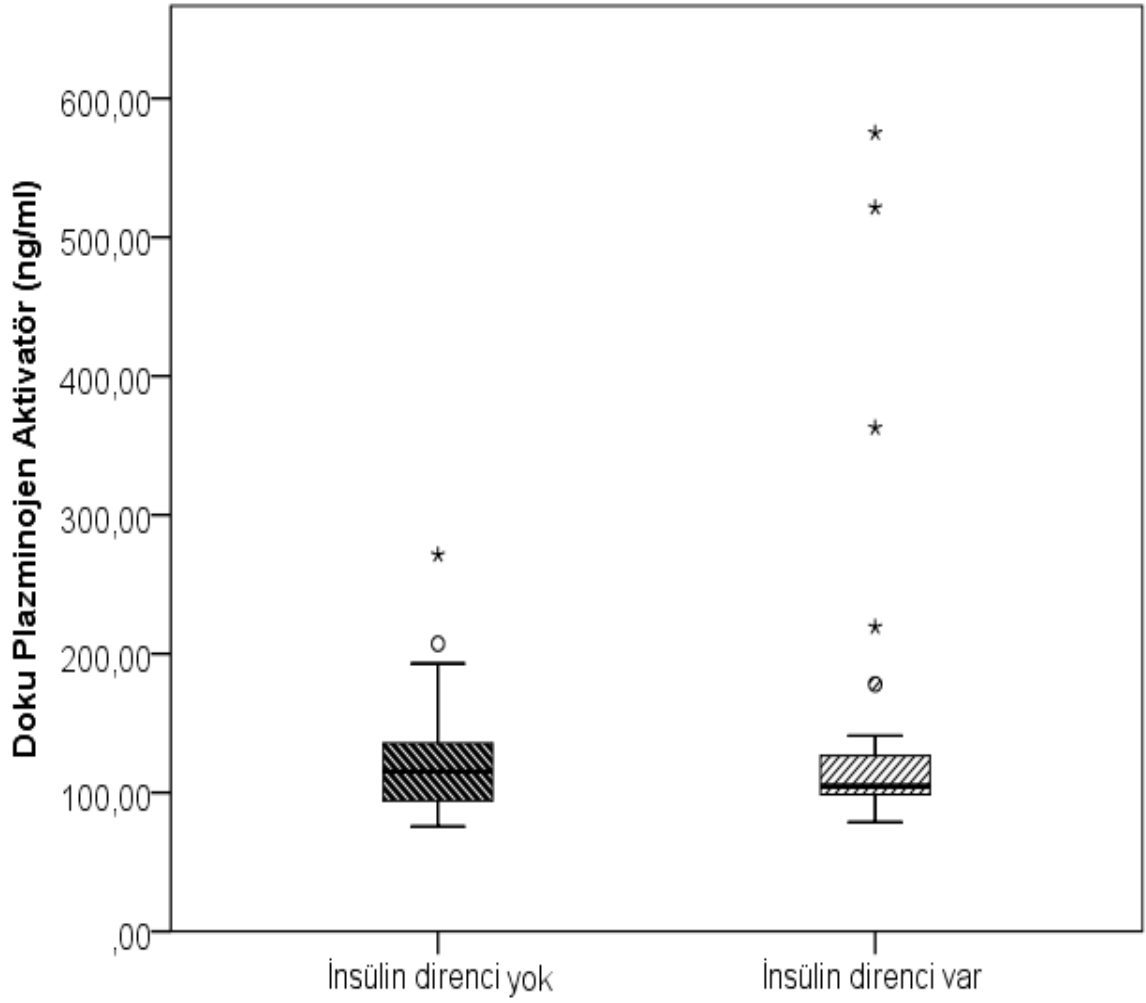
İD olan ve olmayan grupların arasında PAİ-1 (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,17$ ). İD yüksek olan grubun ortalama PAİ-1 değeri 21,7 ng/ml, İD normal olan grubun ortalama PAİ-1 seviyesi 24,8 ng/ml olarak saptandı (Şekil 13).



**Şekil 13.** İD durumuna göre grupların PAİ-1 seviyelerinin karşılaştırılması

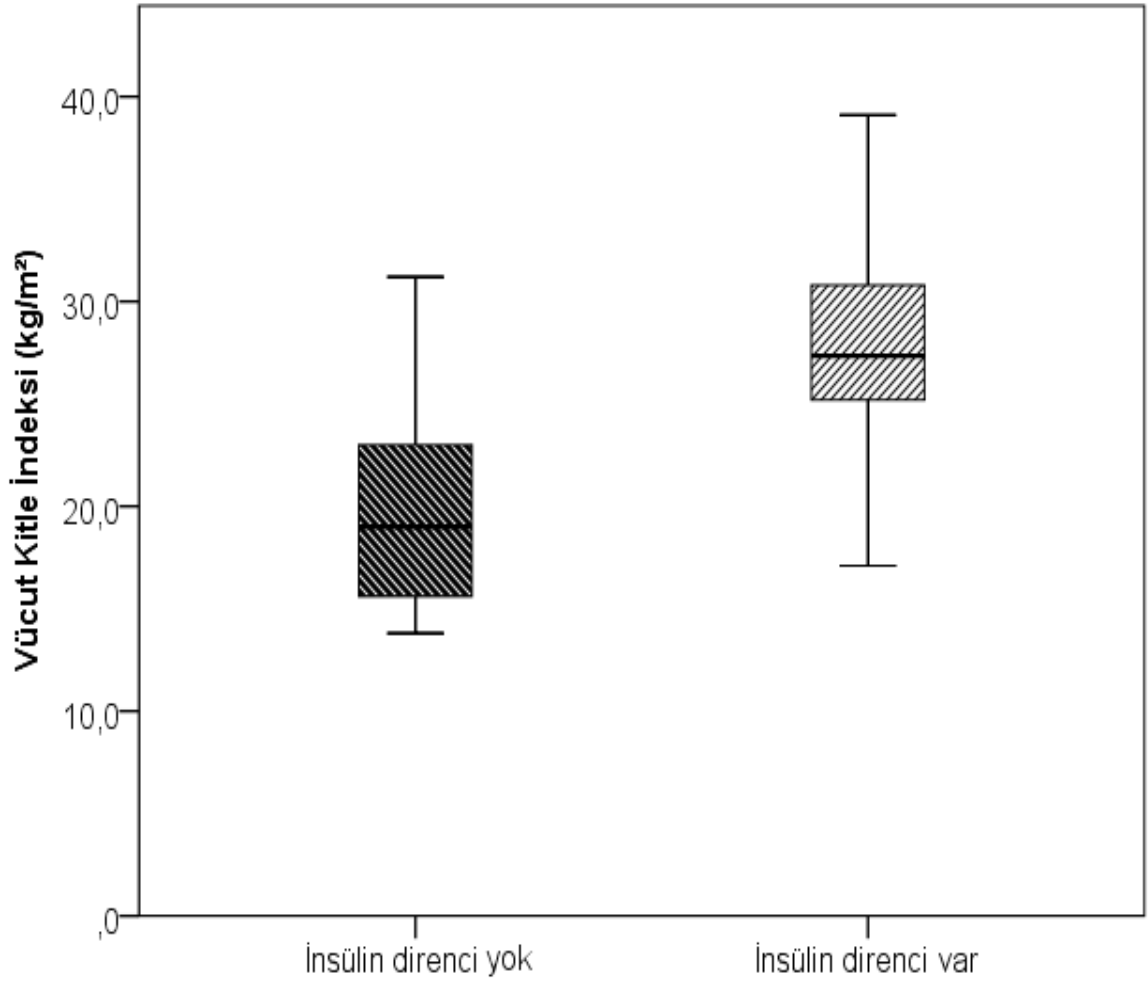
İD olan ve olmayan grupların arasında tPA (ng/ml) seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,96$ ). İD yüksek olan grubun ortalama tPA değeri 104,7 ng/ml, İD normal olan grubun ortalama tPA seviyesi 115,2 ng/ml olarak saptandı (Şekil 14).





**Şekil 14.** İD durumuna göre grupların tPA seviyelerinin karşılaştırılması

İD olan ve olmayan gruplar arasında VKİ'lerinin kıyaslanmasında İD olan grubun ortalama VKİ değeri, İD olmayan grubunkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (27,4 vs 19,0,  $p < 0,001$ ) (Şekil 15).



Şekil 15. İD durumuna göre grupların VKİ değerlerinin karşılaştırılması

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite kelime olarak ‘fazla yağ bulunması’ tanımına karşılık gelmekte olup vücut boy ve kilo oranının birbiri ile ilişkisine dayanarak değerlendirilmektedir (1). Yaşa göre VKİ’nin 95 persantil ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (3). Çocuklarda büyüme gelişme boyda gerçekleştiği gibi kiloda da gerçekleşmekte ve bu yüzden çocukların VKİ’leri yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (1). Obezite birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülke için önemli bir toplumsal sorun olmaya devam etmektedir (14-16). Birleşik Devletlerde tüm çocuk ve adöloşanların yaklaşık %5’i şiddetli obezite tanımına uymakla birlikte, en yüksek prevalans Afro-Amerikan ve Meksikalı-Amerikan toplumunda görülmektedir (25-27). Avrupa kıtasında yer alan bazı ülkelerde (Türkiye, Bulgaristan, Romanya, Litvanya, Almanya, İtalya ve Hollanda), 5206 (ortalama yaş 8,6±1,2) okul çocuğunun dahil edildiği bir çalışma sonucuna göre; Türkiye’den çalışmaya katılan çocuklar arasında obezite prevalansı %7,7 bulunmuş olup, Avrupa’da Romanya’dan sonra saptanan en yüksek prevalans değeridir (194). Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması’nın 2016 verilerinde Türkiye’de 7-8 yaş grubundaki yer alan, ilkökul 2. sınıfa giden çocukların %9,9’u obez olduğu bildirilmiştir (sırası ile kızlarda %8,5; erkeklerde %11,3) (194).

PAİ-1, serpin-1 olarak da isimlendirilmekte, uPA ve tPA isimli proteazların inhibisyonu şeklinde etkisini göstermekte olup serin proteaz inhibitörü ailesindedir (4). En önemli görevi fibrinolitik aktivitenin azaltılması sonucunda fibrin miktarının artmasını desteklemektir (5). Bazı çalışmalarda koroner kalp hastası insanların dolaşımında PAİ-1 düzeyi yüksek tespit edilmiş olup, aterotromboz gelişiminde ciddi rolü olabileceği iddia edilmiştir (8).

tPA 68 kDa ağırlığında olup primer olarak endotel hücrelerinde üretilir ve intravasküler olarak primer etkisini gösterir ve doğal inhibitörü olan PAİ-1 ile birlikte dolaşımında yer alır (9). Özellikle insülin direnci olan hastalarda artmış PAİ-1 ve tPA seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı gösterilmiştir (10-13). Çalışmamızda obez olarak sınıflandırılan hasta grubunda ortalama VKİ değerleri, obez olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (27,7 vs 17,8, p<0,001).

İn vitro çalışmalarda gösterildiği üzere insülin, arteriyal endotel hücrelerinden (183,184) ve hepatositlerden (185) PAİ-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Plazma PAİ-1

seviyeleri ve açlık insülininin birbiri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalara (186) rağmen akut hiperinsülinemi plazma PAİ-1 konsantrasyonlarını değiştirmemektedir (187-190). Biz de çalışmamızda hastaları İD olan ve olmayan şeklinde sınıflandırdığımızda, İD olan grupta ortalama kan insülin düzeyleri, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (20,3 vs 5,3,  $p<0,001$ ). İD olan grupta ortalama kan şekeri düzeyleri de İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (89 vs 84,  $p=0,019$ ). İD olan grubun ortalama HOMA skorları da, İD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (4,32 vs 1,04,  $p<0,001$ ). Bu sonuçlara göre İD olan grubun kan şekeri regülasyonunun sağlanması açısından İD olmayan gruba göre daha fazla insülin salgılamak zorunda kaldığı sonucuna vardık.

Romualdo ve arkadaşlarının (195) yaptığı bir çalışmada, 5-14 yaş arasında yer alan 220 obez çocuk ve adölozanın retrospektif değerlendirilmesinde %42,3 oranında hiperinsülinemi saptanmış. Rosas – Sumano ve arkadaşlarının (196), 21 obez, 14 aşırı kilolu ve 16 normal kilolu çocuk arasında yaptıkları bir çalışmada da; obez olan çocuklarda kan insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda da obez olarak sınıflandırılan hasta grubunun ortalama kan insülin düzeyi, obez olmayan kontrol grubunun ortalama kan insülin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (18,9 vs 7,4,  $p<0,001$ ). Bu noktadan hareketle obez çocuklarda insülin düzeylerinin daha yüksek seyrettiği, bunun da zamanla insülin direncine yatkınlık oluşturduğu sonucuna vardık. Romualdo ve arkadaşlarının çalışmasında (195) İD olan çocukların VKİ'lerinde de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmış. Aynı çalışmada HOMA skorlarındaki yükseklikle paralel olarak VKİ'nin de yüksek olduğu gözlemlenmiş. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmayla paralel olarak, İD olan vakaların VKİ'leri, İD'i olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı (27,4 vs 19,0,  $p<0,001$ ). Aynı zamanda obez olarak sınıflandırılan hasta grubunun ortalama HOMA skorları, obez olmayan kontrol grubunun ortalama HOMA skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (4,14 vs 1,58,  $p<0,001$ ). Var olan insülin direnci ile VKİ yüksekliği arasında pozitif korelasyon olduğunu, kilo kontrolünün İD'ni düzeltmede önemli bir rolü olabileceği sonucuna vardık.

Kınık ve arkadaşlarının (197) 39 obez ve 38 obez olmayan çocuk arasında gerçekleştirdikleri bir çalışmada obez olgularda kan PAİ-1 seviyesinin obez olmayan olgulara göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Valle Jimenez ve arkadaşlarının

(198) 50 obez, 50 obez olmayan çocuk ile yapmış oldukları bir çalışmada da obez çocukların kontrol grubuna göre ortalama PAİ-1, insülin ve HOMA skorlarını yüksek olarak saptamışlar. Estelles ve arkadaşlarının (199) 102 obez ve 105 obez olmayan çocuk ile yaptıkları, kilo kaybının fibrinolyze olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmalarında da, obez çocukların yer aldığı grubun ortalama kan PAİ-1 seviyelerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış. Yine aynı çalışmada 3 aylık bir VKİ düşürme tedavisinin ardından, kilo veren obez çocuklarda kilo veremeyen obez çocuklara kıyasla PAİ-1 seviyelerinin azaldığı, buna bağlı olarak fibrinolitik aktivitenin arttığı, tPA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı sonucuna varılmış. Jin R ve arkadaşlarının (200) 44 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada PAİ-1'in alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının histolojik şiddeti ve hastalığın özellikleri olarak İD ve dislipidemi ile sıkı bağlantısı olduğu sonucuna varılmıştır. Sudi ve arkadaşlarının (201) 42 hasta ile obez çocuklarda fibrinolizi değerlendirme amaçlı yapmış olduğu bir çalışmada, kan PAİ-1 seviyelerinin VKİ ile korelasyon gösterdiği ancak, çalışmamıza benzer olarak, kan tPA seviyesinin VKİ veya vücut yağ kitlesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği saptanmış. Potter Van Loon ve arkadaşlarının (191) hiperinsülinemik ve kan şekeri normal hastaları kümeleyerek, 19 hasta ile yaptığı çalışmalarında, insülin direnci, diyastolik arteriyel kan basıncı, VKİ ve bel-kalça oranı gibi parametreler göz önünde bulundurulmuştur. Sonuçta diyabetik olup olmamalarından bağımsız olarak, obez hastalarda PAİ-1 varyasyonunun ana belirleyicisinin insülin direnci olduğunu bulmuşlardır. Gallisti ve arkadaşları (202) tarafından 42 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, obez çocuklarda tPA'nın temel olarak plazma insülin seviyesi ile korele olduğu, PAİ-1 seviyesininse vücut yağ kitlesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu da tPA'nın İD olanlarda daha yüksek plazma seviyelerine ulaştığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda İD olan olgularda plazma insülin seviyesi, İD olmayan olgulara göre yüksek saptanmasına rağmen (20,3 vs 5,3,  $p<0,001$ ), aynı gruplar arasında tPA yüksekliğine dair istatistiksel anlam saptanmamıştır ( $p=0,965$ ). Çalışmamızda obez çocukların yer aldığı hasta grubu ile obez olmayan çocukların yer aldığı kontrol grubunun ortalama PAİ-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (21,5 vs 24,6,  $p=0,09$ ). Aynı gruplar arasında tPA seviyeleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (104,1 vs 112,7,  $p=0,58$ ). Benzer şekilde, olguları İD olan ve İD olmayan gruplar şeklinde sınıflandırdığımızda da gruplar arasında PAİ-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlam saptamadık (21,7 vs 24,8,  $p=0,17$ ). Yine aynı gruplar arasında tPA

seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (104,7 vs 115,2,  $p=0,96$ ). Buna göre obezitenin plazma PAİ-1 ve tPA seviyeleri üzerine tek başına bir etkisinin olmayabileceği, trombotik aktiviteyi arttırmasına etki edebilecek, eşlik eden komorbid durumlar açısından hastaların değerlendirilmesi gerektiği sonucuna vardık. Bu bir pilot çalışma olup, çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayısının az olması bunlardan bir tanesidir. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda daha geniş hasta grupları ile daha ayrıntılı incelemeler yapılabilir.

## SONUÇLAR

1. Obezitesi olan çocukların VKİ'leri yüksek olup, plazma insülin düzeyleri de buna paralel yükseklik göstermektedir.
2. Yüksek insülin düzeylerinin sonucu olarak da hastalarda İD gelişme olasılığı artmaktadır.
3. İD'nin yönetiminde kilo kontrolü önemli yere sahiptir.
4. Obez olan çocuklarda plazma PAİ-1 ve tPA seviyelerinde obez olmayan çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
5. İD olan çocuklarda plazma PAİ-1 ve tPA seviyelerinde, İD olmayan çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
6. Obez ve İD olan çocuklarda PAİ-1 ve tPA seviyelerinin artışına neden olabilecek, obeziteye eşlik eden ek patolojik süreçler (örneğin metabolik sendrom, hipertansiyon) hakkında ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
7. Obez çocuklarda PAİ-1 ve tPA seviyeleri normal olabilmekte, ileriye dönük olarak gelişebilecek trombotik, aterosklerotik, kardiyovasküler problemlerin öngörülmesinde tek başına belirleyici bir faktör olarak kullanımları için daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKÇA

1. William J Klish MD. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>, August 14, 2018.
2. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65:105.
3. Baker S, Barlow S, Cochran W, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:533.
4. Mottonen J, Strand A, Symersky J, Sweet RM, Danley DE, Geoghegan KF, Gerard RD, Goldsmith EJ. Structural basis of latency in plasminogen activator inhibitor-1. *Nature* 1992; 355; 270-3. .
5. Henry M, Chomiki N, Scarabin PY, Alessi MC, Peiretti F, Arveiler D FerrieresJ, Evans A, Amouyel P, Poirier O, Cambien F, Vague IJ. Five frequent polymorphisms of the PAI-1 gene lack of association between genotypes, PAI activity, and triglyceride levels in a healthy population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 851-8.
6. Magdoud K, Herbepin VG, Touraine R, Almawi WY, Mahjoub T. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G and 844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013; 246-52.
7. Klinger KW, Winqvist R, Riccio A, Andreasen PA, Sartorio R, Nielsen LS, Stuart N, Stanislovitis P, Watkins P, Douglas R, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Dec;84(23):8548-52. PubMed PMID: 2891140; PubMed Central PMCID: PMC299582.
8. Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, Obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78: 656-60.
9. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem*. 2015;69:1-46. doi:10.1016/bs.acc.2014.12.001. Epub 2015 Feb 7. Review. PubMed PMID: 25934358.

10. Collen D & Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78: 3114–24.
11. Morange PE, Alessi MC, Verdier M, Casanova D, Magalon G, Juhan-Vague I. PAI-1 produced ex vivo human adipose tissue is relevant to PAI-1 blood levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 19: 1361–5.
12. Juhan-Vague I & Alessi MC. Regulation of fibrinolysis in the development of atherothrombosis: role of adipose tissue. *Thromb Haemost* 1999; 82: 832–6. .
13. Wiman B. Predictive value of fibrinolytic factors in coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (Suppl. 230): 23–31.
14. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 2001; 286:2845. .
15. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA* 2016; 315:2292. .
16. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:13.
17. Philips, MS, RD, LD, Shulman, MD. Measurement of body composition of children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on April 18, 2017).
18. Philips, MS, RD, LD, Shulman, MD. Measurement of growth in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on October 04, 2017.).
19. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, et al. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1314.
20. Gulati AK, Kaplan DW, Daniels SR. Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart. *Pediatrics* 2012; 130:1136.
21. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics* 2018.
22. Freedman DS, Butte NF, Taveras EM, et al. The Limitations of Transforming Very High Body Mass Indexes into z-Scores among 8.7 Million 2- to 4-Year-Old Children. *J Pediatr* 2017; 188:50.



23. Freedman DS, Butte NF, Taveras EM, et al. BMI z-Scores are a poor indicator of adiposity among 2- to 19-year-olds with very high BMIs, NHANES 1999-2000 to 2013-2014. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25:739.
24. Leigh Perreault, MD. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on September 25, 2018).
25. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128:1689.
26. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, et al. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007; 150:12. .
27. Skelton JA, Cook SR, Auinger P, et al. Prevalence and trends of severe obesity among US children and adolescents. *Acad Pediatr* 2009; 9:322.
28. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4:S164.
29. Anonim, 2014. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931.
30. Olcay Neyzi, Hülya Günöz, Andrzej Furman, Rüveyde Bundak, Gülbin Gökçay, Feyza Darendeliler, Firdevs Baş. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 11.
31. William J Klish, MD. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Nov 13, 2017).
32. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:869.
33. Ogden CL, Fryar CD, Hales CM, et al. Differences in Obesity Prevalence by Demographics and Urbanization in US Children and Adolescents, 2013-2016. *JAMA* 2018; 319:2410.
34. Eagle TF, Sheetz A, Gurm R, et al. Understanding childhood obesity in America: linkages between household income, community resources, and children's behaviors. *Am Heart J* 2012; 163:836.

35. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627.
36. Neovius M, Linné Y, Barkeling B, Rössner S. Discrepancies between classification systems of childhood obesity. *Obes Rev* 2004; 5:105.
37. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1129.
38. Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, et al. BMI Trajectories Associated With Resolution of Elevated Youth BMI and Incident Adult Obesity. *Pediatrics* 2018; 141.
39. World Obesity Federation, World Map of Obesity. Available at: <http://www.worldobesity.org/aboutobesity/world-map-obesity/?map=children> (Accessed on May 05, 2015).
40. Plachta-Danielzik S, Kehden B, Landsberg B, et al. Attributable risks for childhood overweight: evidence for limited effectiveness of prevention. *Pediatrics* 2012; 130:e865.
41. Taber DR, Chiqui JF, Powell L, Chaloupka FJ. Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatr* 2013; 167:513.
42. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD001871.
43. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis -- Final Report (No. 115). Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/330/1524/obesity-child-report-130610.pdf> (Accessed on June 12, 2013).
44. U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service. National School Lunch Program and School Breakfast Program: Nutrition Standards for All Foods sold in School as Required by the Healthy, hunger-Free Kids Act of 2010. Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-06-28/pdf/2013-15249.pdf> (Accessed on March 25, 2015).

45. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th. Edition, December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (Accessed on January 09, 2016).
46. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1084.
47. DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5-year-old children. *Pediatrics* 2013; 132:413.
48. Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL. Increasing caloric contribution from sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices among US children and adolescents, 1988-2004. *Pediatrics* 2008; 121:e1604.
49. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012; 367:1407.
50. Farley TA. The role of government in preventing excess calorie consumption: the example of New York City. *JAMA* 2012; 308:1093.
51. Elbel B, Cantor J, Mijanovich T. Potential effect of the New York City policy regarding sugared beverages. *N Engl J Med* 2012; 367:680.
52. Turner L, Chaloupka FJ. Encouraging trends in student access to competitive beverages in US public elementary schools, 2006-2007 to 2010-2011. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:673.
53. Pomeranz JL, Brownell KD. Portion sizes and beyond--government's legal authority to regulate food-industry practices. *N Engl J Med* 2012; 367:1383.
54. Briggs AD, Mytton OT, Kehlbacher A, et al. Overall and income specific effect on prevalence of overweight and obesity of 20% sugar sweetened drink tax in UK: econometric and comparative risk assessment modelling study. *BMJ* 2013; 347:f6189.
55. Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75:807.
56. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr* 2003; 143:506.

57. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Colditz GA. One-year changes in activity and in inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics* 2003; 111:836.
58. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, et al. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. *PLoS One* 2013; 8:e74263.
59. Falbe J, Rosner B, Willett WC, et al. Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics* 2013; 132:e1497.
60. Gilbert-Diamond D, Li Z, Adachi-Mejia AM, et al. Association of a television in the bedroom with increased adiposity gain in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2014; 168:427.
61. Heilmann A, Rouxel P, Fitzsimons E, et al. Longitudinal associations between television in the bedroom and body fatness in a UK cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41:1503.
62. Marshall SJ, Biddle SJ, Gorely T, et al. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1238.
63. Wake M, Hesketh K, Waters E. Television, computer use and body mass index in Australian primary school children. *J Paediatr Child Health* 2003; 39:130.
64. Wahi G, Parkin PC, Beyene J, et al. Effectiveness of interventions aimed at reducing screen time in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:979.
65. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004; 364:257.
66. Viner RM, Cole TJ. Television viewing in early childhood predicts adult body mass index. *J Pediatr* 2005; 147:429.
67. Ludwig DS, Gortmaker SL. Programming obesity in childhood. *Lancet* 2004; 364:226.
68. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:239.

69. Boyland EJ, Harrold JA, Kirkham TC, et al. Food commercials increase preference for energy-dense foods, particularly in children who watch more television. *Pediatrics* 2011; 128:e93.
70. Lipsky LM, Iannotti RJ. Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 Health Behaviour in School-aged Children Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:465.
71. Stettler N, Signer TM, Suter PM. Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes Res* 2004; 12:896.
72. Kautiainen S, Koivusilta L, Lintonen T, et al. Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:925.
73. Bickham DS, Blood EA, Walls CE, et al. Characteristics of screen media use associated with higher BMI in young adolescents. *Pediatrics* 2013; 131:935.
74. Lanningham-Foster L, Jensen TB, Foster RC, et al. Energy expenditure of sedentary screen time compared with active screen time for children. *Pediatrics* 2006; 118:e1831.
75. Mellecker RR, McManus AM. Energy expenditure and cardiovascular responses to seated and active gaming in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:886.
76. Graf DL, Pratt LV, Hester CN, Short KR. Playing active video games increases energy expenditure in children. *Pediatrics* 2009; 124:534. .
77. Biddiss E, Irwin J. Active video games to promote physical activity in children and youth: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:664. .
78. O'Loughlin EK, Dugas EN, Sabiston CM, O'Loughlin JL. Prevalence and correlates of exergaming in youth. *Pediatrics* 2012; 130:806.
79. Graves L, Stratton G, Ridgers ND, Cable NT. Comparison of energy expenditure in adolescents when playing new generation and sedentary computer games: cross sectional study. *BMJ* 2007; 335:1282.
80. Anderson SE, Whitaker RC. Household routines and obesity in US preschool-aged children. *Pediatrics* 2010; 125:420.
81. Chaput JP, Tremblay A. Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children? *Int J Pediatr Obes* 2007; 2:188.
82. Flint J, Kothare SV, Zihlif M, et al. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatr* 2007; 150:364.

83. Sekine M, Yamagami T, Handa K, et al. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev* 2002; 28:163.
84. Jiang F, Zhu S, Yan C, et al. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr* 2009; 154:814.
85. Altenburg TM, Chinapaw MJ, van der Knaap ET, et al. Longer sleep--slimmer kids: the ENERGY-project. *PLoS One* 2013; 8:e59522.
86. Collings PJ, Ball HL, Santorelli G, et al. Sleep Duration and Adiposity in Early Childhood: Evidence for Bidirectional Associations from the Born in Bradford Study. *Sleep* 2017; 40.
87. Bayer O, Rosario AS, Wabitsch M, von Kries R. Sleep duration and obesity in children: is the association dependent on age and choice of the outcome parameter? *Sleep* 2009; 32:1183.
88. Lumeng JC, Somashekar D, Appugliese D, et al. Shorter sleep duration is associated with increased risk for being overweight at ages 9 to 12 years. *Pediatrics* 2007; 120:1020.
89. Landhuis CE, Poulton R, Welch D, Hancox RJ. Childhood sleep time and long-term risk for obesity: a 32-year prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2008; 122:955.
90. Touchette E, Petit D, Tremblay RE, et al. Associations between sleep duration patterns and overweight/obesity at age 6. *Sleep* 2008; 31:1507.
91. Carter PJ, Taylor BJ, Williams SM, Taylor RW. Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. *BMJ* 2011; 342:d2712.
92. Araújo J, Severo M, Ramos E. Sleep duration and adiposity during adolescence. *Pediatrics* 2012; 130:e1146.
93. Taveras EM, Gillman MW, Peña MM, et al. Chronic sleep curtailment and adiposity. *Pediatrics* 2014; 133:1013.
94. Bonuck K, Chervin RD, Howe LD. Sleep-disordered breathing, sleep duration, and childhood overweight: a longitudinal cohort study. *J Pediatr* 2015; 166:632.
95. Magee L, Hale L. Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2012; 16:231.
96. Anderson SE, Andridge R, Whitaker RC. Bedtime in Preschool-Aged Children and Risk for Adolescent Obesity. *J Pediatr* 2016; 176:17.

97. Wang F, Liu H, Wan Y, et al. Sleep Duration and Overweight/Obesity in Preschool-Aged Children: A Prospective Study of up to 48,922 Children of the Jiaxing Birth Cohort. *Sleep* 2016; 39:2013.
98. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, et al. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2018; 41.).
99. Hart CN, Carskadon MA, Considine RV, et al. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics* 2013; 132:e1473.
100. Cespedes Feliciano EM, Quante M, Rifas-Shiman SL, et al. Objective Sleep Characteristics and Cardiometabolic Health in Young Adolescents. *Pediatrics* 2018; 142.
101. Leigh Perreault, MD. Obesity in adults: Etiology and risk factors. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on August 27, 2018.).
102. Tsai AG, Wadden TA. In the Clinic: Obesity. *Ann Intern Med* 2013; 159:ITC3-1. Adapted from: Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; 125:1695.
103. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012; 7:91.
104. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:15718.
105. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:460.
106. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:534.
107. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *N Engl J Med* 2014; 371:2526.
108. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341:1241214.
109. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488:621.
110. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014; 158:705.

111. Trasande L, Blustein J, Liu M, et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:16.
112. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35:522.
113. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015; 135:617.
114. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015; 6.
115. Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40:615.
116. Warner M, Wesselink A, Harley KG, et al. Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. *Am J Epidemiol* 2014; 179:1312.
117. Schechter A, Malik N, Haffner D, et al. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol* 2010; 44:9425.
118. Phyllis Flomenberg, MD, Tsoline Kojaoghlanian, MD. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of adenovirus infection. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Jul 02, 2018).
119. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104:371.
120. Kleinman Ronald E. Pediatric Obesity. In: *Pediatric Nutrition Handbook*, 6th ed, Kleinman R (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2009. p.751.
121. Hoppin AG. Obesity. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathopsychology, Diagnosis, Management*, 4th ed, Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (Eds), BC Decker, Ontario, 2004. p.311.



122. Leibel RL, Chua SC, Rosenbaum M. Obesity. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York, 2001. p.3965.
123. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1728. .
124. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1871.
125. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, et al. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150:618.
126. Ann O Scheimann, MD, MBA. Clinical features, diagnosis, and treatment of Prader-Willi syndrome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Aug 21, 2018).
127. Pediatric Obesity. In: *Pediatric Nutrition Handbook*, 6th ed, Kleinman R (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.733.
128. Lynnette K Nieman, MD. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Jan 11, 2017).
129. Stephen LaFranchi, MD. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Jul 27, 2018).
130. Erick J Richmond, MD, Alan D Rogol, MD, PhD. Diagnosis of growth hormone deficiency in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Jun 06, 2018.).
131. Thomas Carpenter, MD. Etiology of hypocalcemia in infants and children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Aug 10, 2017.).
132. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol* 2014; 223:T63.
133. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med* 2013; 369:2173.
134. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2:577.

135. Griffith R Harsh, IV, MD, MBA, Lawrence D Recht, MD, Karen J Marcus, MD. Craniopharyngioma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Oct 18, 2017.).
136. Bougnères P, Pantalone L, Linglart A, et al. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3971.
137. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics* 2007; 120:e179.
138. Robert T Brouillette, MD. Congenital central hypoventilation syndrome and other causes of sleep-related hypoventilation in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Jun 14, 2018.).
139. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; 123:682.
140. Maria E Figueroa, MD. Principles of epigenetics. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on Aug 17, 2018.).
141. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, et al. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009; 124:695.
142. Renom Espineira A, Fernandes-Rosa FL, Bueno AC, et al. Postnatal growth and cardiometabolic profile in young adults born large for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:335.
143. Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, et al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. *Circulation* 2012; 125:902.
144. Wang G, Divall S, Radovick S, et al. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA* 2014; 311:587.
145. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1244.
146. Li Y, Ley SH, Tobias DK, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2015; 351:h3672.

147. Wang N, Wang X, Han B, et al. Is Exposure to Famine in Childhood and Economic Development in Adulthood Associated With Diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:4514.
148. Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 2011; 123:258.
149. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation* 2010; 121:2557.
150. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, et al. Crossing growth percentiles in infancy and risk of obesity in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:993.
151. Smego A, Woo JG, Klein J, et al. High Body Mass Index in Infancy May Predict Severe Obesity in Early Childhood. *J Pediatr* 2017; 183:87.
152. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009; 301:2234.
153. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J, et al. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J Pediatr* 2007; 151:670.
154. Shehadeh N, Weitzer-Kish H, Shamir R, et al. Impact of early postnatal weight gain and feeding patterns on body mass index in adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:9.
155. Gardner DS, Hosking J, Metcalf BS, et al. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics* 2009; 123:e67.
156. Skilton MR, Marks GB, Ayer JG, et al. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics* 2013; 131:e1821.
157. Kim Dong-Young, *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Sep; 7(5): 421–430. Published online 2015 May 12. doi: 10.4168/aa.2015.7.5.421.
158. Gough SC, Rice PJ, McCormack L, Chapman C, Grant PJ. The relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993; 10: 638–42., .

159. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860–7.
160. G. Nicoloso, J. Hauert, E.K. Kruirhof, et al. Fibrinolysis in normal subjects—comparison between plasminogen activator inhibitor and other components of the fibrinolytic system, *Thromb. Haemost.*, 59 (1988), pp. 299-303.
161. Camiolo SM, Thorsen S, Astrup T. Fibrinogenolysis and fibrinolysis with tissue plasminogen activator, urokinase, streptokinase-activated human globulin, and plasmin. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971 Oct;138(1):277-80. PubMed PMID: 5125527.
162. D. E. Vaughan, PAI-1 and atherothrombosis, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x>, First published: 08 August 2005.
163. Mathews DR, Hosker YP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment—Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419. 58.
164. Pick A, Clark J, Kupstrup C, Levisett M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta cell mass compensation for insulin resistance and beta cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1998;47:358-364. 59. Powell K. The two faces of fat. *Nature* 2007;447:525- 527.
165. Nordenhem A & Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 475–84.
166. Johansson L, Jansson J-H, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and tPA/PAI-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke* 2000; 1: 26–32.
167. Declerck Paul J, *Methods in Enzymology* Volume 499, 2011, Pages 77-104 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386471-0.00005-5>.
168. Declerck PJ, Juhan-Vague I, Felez J, Wiman B. Pathophysiology of fibrinolysis. *J Intern Med.* 1994 Oct;236(4):425-32. Review. PubMed PMID: 7523565.
169. Juhan-Vague I, Alessi MC, Declerck PJ. Pathophysiology of fibrinolysis. *Baillieres Clin Haematol.* 1995 Jun;8(2):329-43. Review. PubMed PMID: 7549066.

170. Mesters RM, Flörke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost.* 1996 Jun;75(6):902-7. PubMed PMID: 8822584.
171. Arnman V, Nilsson A, Stemme S, Risberg B, Rymo L. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 mRNA in healthy, atherosclerotic and thrombotic human arteries and veins. *Thromb Res.* 1994 Dec 1;76(5):487-99. PubMed PMID: 7900096.
172. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1991 Sep;151(9):1721-31. Review. PubMed PMID: 1888237.
173. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996 Aug;28(4):371-80. Review. PubMed PMID: 8862693.
174. Binder BR, Mihaly J. The plasminogen activator inhibitor "paradox" in cancer. *Immunol Lett.* 2008 Jun 30;118(2):116-24. doi: 10.1016/j.imlet.2008.03.017. Epub 2008 May 2. Review. PubMed PMID: 18495253.
175. McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3-4):184-94. doi: 10.1159/000175156. Epub 2009 Jan 27. Review. PubMed PMID: 19176991.
176. Kwaan HC, Wang J, Svoboda K, Declerck PJ. Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis. *Br J Cancer.* 2000 May;82(10):1702-8. PubMed PMID: 10817507; PubMed Central PMCID: PMC2374508.
177. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T, Noria F, Ploplis VA, Castellino FJ. Tumor development is retarded in mice lacking the gene for urokinase-type plasminogen activator or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1. *Cancer Res.* 2000 Oct 15;60(20):5839-47. PubMed PMID: 11059781.
178. Brodsky S, Chen J, Lee A, Akassoglou K, Norman J, Goligorsky MS. Plasmin-dependent and -independent effects of plasminogen activators and inhibitor-1 on ex vivo angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Oct;281(4):H1784-92. PubMed PMID: 11557572.
179. Juhan-Vague I, Alessi MC, Nalbone G. Fibrinolysis and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* 1993 ; 4 : 477-83.

180. Barret-Connor EL. Obesity, atherosclerosis, and coronary disease. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 1010-9.
181. Hubert HB, Feinlieb MD, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham study. *Circulation* 1983 ; 67 : 968-76.
182. Vague P, Juhan-Vague I, Chabert V, Alessi MC, Atlan C. Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in non diabetic obese women. *Metabolism* 1989 ; 38 : 913-5.
183. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993 ; 42 : 1-7.
184. Schneider DJ, Absher PM, Ricci MA. Dependence of augmentation of arterial endothelial cell expression of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin on soluble factors released from vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997 ; 96 : 2868-76.
185. Kooistra T, Bosma PJ, Tons HAM, van den Berg AP, Meyer P, Princen HMG. Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes. *Thromb Haemost* 1989 ; 62 : 723-8.
186. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986 ; 35 : 250-3.
187. Grant PJ, Kmithof EKO, Felley CP, Felber JP, Bachmann I. Short-term infusions of insulin, triacylglycerol and glucose do not cause acute increases in plasminogen activator inhibitor 1 concentrations in man. *Clin Sci* 1990 ; 79 : 513-6.
188. Landin K, Tengborn L, Chmielewska J, von Schenk H, Smith U. The acute effect of insulin on tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in man. *Thromb Haemost* 1991 : 65 ; 130-3.
189. Potter Van Loon BJ, de Bart ACW, Radder JK, Frouch M, Klufft C, Menders AE. Acute exogenous hyperinsulinaemia does not result in elevation of plasma plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in human. *Fibrinolysis* 1990 ; 4 : 93-4.
190. Vuorinen-Markkola H, Puhakainen I, Yki-Jarvinen H. No evidence for short-term regulation of plasminogen activator inhibitor activity by insulin in man. *Thromb Haemost* 1992 ; 67 : 117-20.

191. Potter Van Loon BJ, Kluft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993 ; 42 : 945-9.
192. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991 ; 34 : 457-62.
193. Vague P, Raccah D, Scelles V. Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome. *Int J Obesity* 1995 ; 19 Suppl 1 : S11-5.
194. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, ISBN: 978-605-4011-31-5 6. Baskı: Mayıs 2018 s: 15-16.
195. Romualdo MC, Nóbrega FJ, Escrivão MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Nov-Dec;90(6):600-7. doi:10.1016/j.jpmed.2014.03.005. Epub 2014 Jul 11. PubMed PMID: 25019650.
196. Rosas-Sumano AB, Rodal-Canales FJ, Barrientos Pérez M, Cárdenas-Morales BE, Pérez-Campos Mayoral L, Pérez-Campos E. [Hyperinsulinemia and insulin resistance in children]. *Rev Med Chil*. 2016 Aug;144(8):1020-1028. Spanish. PubMed PMID:27905649.
197. Kinik ST, Ozbek N, Yuce M, Yazici AC, Verdi H, Ataç FB. PAI-1 gene 4G/5G polymorphism, cytokine levels and their relations with metabolic parameters in obese children. *Thromb Haemost*. 2008 Feb;99(2):352-6. doi: 10.1160/TH07-06-0395. PubMed PMID: 18278185.
198. Valle Jiménez M, Martos R, Morales RM, Valle R, Cañete MD, Urbano MM, Bermudo F, Cañete R. Relationship between changes in plasma leptin concentrations and plasminogen activator inhibitor-1 in obese prepubertal children after nine months of treatment. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):216-22. doi: 10.1159/000351597. Epub 2013 Oct 15. PubMed PMID: 24135306.
199. Estellés A, Dalmau J, Falcó C, Berbel O, Castelló R, España F, Aznar J. Plasma PAI-1 levels in obese children--effect of weight loss and influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype. *Thromb Haemost*. 2001 Aug;86(2):647-52. PubMed PMID: 11522017.
200. Jin R, Krasinskas A, Le NA, Konomi JV, Holzberg J, Romero R, Vos MB. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr*

Obes. 2018 Jan;13(1):23-29. doi: 10.1111/ijpo.12183. Epub 2016 Oct 20. PubMed PMID: 27764892.

201. Sudi KM, Gallistl S, Weinhandl G, Muntean W, Borkenstein MH. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin, and fat mass in obese children and adolescents. *Metabolism*. 2000 Jul;49(7):890-5. PubMed PMID: 10910001.
202. Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Troebinger M, Weinhandl G, Muntean W. Determinants of haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Nov;24(11):1459-64. PubMed PMID: 11126343.





# EKLER

## EK-1

### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | 2 Yaş Üzeri Obez Çocuklarda Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 ve Doku Plazminojen Aktivatör Seviyeleri |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 191  |

|                      |                  |  |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ<br>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                 |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar<br>Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ |
|                      | TELEFON          | (0344)3003424  |
|                      | FAKS             | (0344)3003409  |
|                      | E-POSTA          | tipkaek@ksu.edu.tr   |

|  |  |   |                                    |  |  |  |
|--|--|---|------------------------------------|--|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI  | Yrd.Doç.Dr. Fatih TEMİZ                             |                                    |  |  |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI  | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD                    |                                    |  |  |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ<br>VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI   | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ |                                    |  |  |  |
|  | DESTEKLEYİCİ   | yok   |                                    |  |  |  |
|  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)  |   |                                    |  |  |  |
|  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ   |   |                                    |  |  |  |
|  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ  | FAZ 1   | <input type="checkbox"/>           |  |  |  |
|  |  | FAZ 2   | <input type="checkbox"/>           |  |  |  |
|  |  | FAZ 3   | <input type="checkbox"/>           |  |  |  |
|  |  | FAZ 4   | <input type="checkbox"/>           |  |  |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması   |  | <input type="checkbox"/>                            |                                    |  |  |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması   |  | <input type="checkbox"/>                            |                                    |  |  |  |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |  | <input type="checkbox"/>                            |                                    |  |  |  |
| İlaç dışı klinik araştırma   |  | <input checked="" type="checkbox"/>                 |                                    |  |  |  |
|  | -Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma<br>-Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma<br>- Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılacak araştırma |   |                                    |  |  |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>  | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/>            | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |  |  |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                       | Belge Adı  | Tarihi   | Versiyon Numarası                     | Dili                                       |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------|
|  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  | yok  |                                       | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>    | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |                            |                 |
|  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU  | 06.03.2017   | 02                                    | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>    | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |                            |                 |
|  | OLGU RAPOR FORMU   | yok  |                                       | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>    | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |                            |                 |
|  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ  | yok  |                                       | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>    | Diğer <input type="checkbox"/>        |                                       |                            |                 |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                 | Belge Adı  | Açıklama   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | SİGORTA  | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU  | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | İLAN   | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
| DİĞER:   | <input checked="" type="checkbox"/>  | Başvuru Dilekçesi , Başvuru Formu, Özgeçmişler,BGOF  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
| KARAR BİLGİLERİ                                | <b>Karar No: 05</b>  | <b>Tarih: 08.11.2017</b>   | <b>Oturum:2017/18</b>                 |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
|  | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                |  |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>              |  | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
| <b>BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>           |  | <b>Doç. Dr. Emel ŞAHİN</b>   |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |
| Unvanı/Adı/Soyadı                              | Uzmanlık Alanı   | Kurumu   | Cinsiyet                              |  | Araştırma ile ilişki                  |                                       | Katılım *                             |                            | İmza            |
| BAŞKAN<br>Doç. Dr. Emel ŞAHİN                  | Tıbbi Biyoloji   | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | ARAŞTIRMACI     |
| Doç. Dr. Can ACIPAYAM<br>Başkan Yardımcısı Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | ARAŞTIRMACI     |
| Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN<br>Üye                | Tıbbi Patoloji   | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>soh</i>      |
| Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN<br>Üye              | Kardiyoloji  | KSU Tıp Fakültesi  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>ahmet</i>    |
| Yrd. Doç. Dr. Güzen ÖKSÜZ<br>Üye               | Anesteziyoloji ve Reanimasyon  | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>guzen</i>    |
| Yrd. Doç. Dr. Ayşeğül ERDOĞAN<br>Üye           | Halk Sağlığı   | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>aysegul</i>  |
| Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN<br>Üye               | Biyofizik  | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>selma</i>    |
| Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER<br>Üye               | Farmakoloji  | KSU Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>eser</i>     |
| Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER<br>Üye              | Biyostatistik  | KSU Tıp Fakültesi  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>adem</i>     |
| Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI<br>Üye          | Eczacı   | Dilara Eczanesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>dilara</i>   |
| Öğt.Gör. Ahmet KARATUT<br>Üye                  | Hukukçu  | KSU Pazarcık MYO   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>ahmet</i>    |
| Hakan SERBETÇİOĞLU<br>Üye                      | Mühendis   | Mavi-Yeşil Yazılım   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>hakan</i>    |
| Hacı Ömer DOKUMACI<br>Üye                      | Mühendis   | Serbest  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>haciomer</i> |
| SERH(VARSA)                                    |  |  |                                       |  |                                       |                                       |                                       |                            |                 |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN  
İmza: *Emel ŞAHİN*

*Nö: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

# 2 YAŞ ÜZERİ OBEZ ÇOCUKLARDA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 VE DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR SEVİYELERİ

*Yazar* Fuat Baştürk

---

**Gönderim Tarihi:** 15-Mar-2019 11:14AM (UTC+0400)

**Gönderim Numarası:** 1093748243

**Dosya adı:** Dr.\_Fuat\_Ba\_t\_rk\_tez.docx (2.05M)

**Kelime sayısı:** 15154

**Karakter sayısı:** 100461

# 2 YAŞ ÜZERİ OBEZ ÇOCUKLARDA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 VE DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR SEVİYELERİ

## ORJİNALLIK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish  
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

%**1**

**2**

library.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

## ÖZGEÇMİŞ

### A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Fuat BAŞTÜRK  
Doğum tarihi : 15.05.1981  
Yabancı dil bilgisi : İngilizce  
Görev yeri : Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık ve  
Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
E-posta adresi : fuatbasturk@yahoo.com  
Telefon : 0 533 392 43 12

### B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2006

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi Doktor

### C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

Kahramanmaraş Ebe Döndü Çomak Sağlık Ocağı

Kahramanmaraş Pazarcık Devlet Hastanesi Acil Servisi

Kahramanmaraş Pazarcık İlçesi Büyüknacar Aile Sağlığı Merkezi

Kahramanmaraş Türkoğlu Büyükkımalı Aile Sağlığı Merkezi

Kahramanmaraş Onikişubat Kale Aile Sağlığı Merkezi

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Tıp Fak. SUA Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

### D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

### E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

El yazısıyla adı soyadı:

Tarih (gün/ay/yıl olarak): .../.../.....

İmza: