



**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **OBEZ ÇOCUKLARDA BÖBREK ETKİLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Şirin KAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ferah SÖNMEZ**

**AYDIN-2016**

**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **OBEZ ÇOCUKLARDA BÖBREK ETKİLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Şirin KAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ferah SÖNMEZ**

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Birimi tarafından  
TPF-15006 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

**AYDIN-2016**

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında desteğini ve yardımını gördüğüm, asistanlık hayatım boyunca varlığını bir dağ gibi arkamda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ferah Sönmez'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Ayşe Yenigün, Prof. Dr. Münevver Kaynak Türkmen, Prof. Dr. Ayşe Tosun, Doç. Dr. Refik Emre Çeçen, Doç.Dr. Tolga Ünüvar, Doç. Dr. Duygu Erge, Yrd. Doç.Dr. Yusuf Ziya Aral, Yrd. Doç.Dr. Dilek Yılmaz, Yrd. Doç.Dr. Yasin Bulut, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tokgöz, Yrd. Doç.Mediha Akcan, Yrd. Doç.Dr. Barış Akcan, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uysal, Yrd. Doç Dr. Ahmet Anık'a, serum örneklerinin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Aslıhan Karul'a ve renal USG çekilmesinde yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yr.Doç.Dr. Yasemin Polat'a, birlikte çalıştığım süre içinde yardım ve dostluklarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, klinik personeli ve intern doktor arkadaşlarıma, son olarak çok uzaklarda olan, hep özlemle andığım sevgili anneme ve babama, her zaman yanımda olan, beni yalnız bırakmayan, manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim aileme, varlıklarıyla bana güç ve yaşama sevinci veren eşim Gülsüm'e ve canım kızım Fatma Cemre'ye teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

Dr. Mehmet Şirin KAYA

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	x
EKLER LİSTESİ.....	xi
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. Böbreklerin Anatomisi .....	4
1.2. Böbrek Fonksiyonları ve Fizyolojisi .....	5
1.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi .....	7
1.3.1. Proteinüri .....	7
1.3.2. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH).....	8
1.3.3. Kreatinin .....	10
1.3.4. Sistatin C .....	11
1.4. Böbrek Hasarı Gösteren Testler .....	13
1.4.1. N-asetil-B-D-glikozaminidaz (NAG).....	13
1.4.2. Transforming Growth faktör- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) .....	14
1.5. Renal Tübüler Fonksiyonları Gösteren Testler .....	16
1.5.1. İdrar Sodyumu .....	16
1.6. Tam İdrar Tetkiki ve İdrar Mikroskopisi.....	16
1.7. Obezite.....	17
1.7.1. Obezite Tanımı .....	17
1.7.2. Obezite Prevalansı .....	17
1.7.3. Obezite Ölçüm Yöntemleri1 .....	18
1.7.3.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	18
1.7.3.2. Vücut Çevre Ölçümleri.....	19
1.7.4. Obezitenin Etyolojisi .....	21

1.7.5. Obezite Oluşumunda Etkili Faktörler .....	22
1.7.5.1. Genetik Nedenler .....	23
1.7.5.2. İntrauterin Etkiler .....	24
1.7.5.3. Yaş .....	24
1.7.5.4. Cinsiyet .....	25
1.7.5.5. Beslenme .....	25
1.7.5.6. Fiziksel Aktivite .....	26
1.7.5.7. Enerji Dengesi .....	26
1.7.5.8. Diğer Nedenler .....	26
1.7.6. Obezitenin Klinik Bulgu ve Komplikasyonları .....	27
1.7.6.1. Obezite ve İnsülin Direnci .....	27
1.7.6.2. Metabolik Sendrom (MS) .....	28
1.7.6.3. Dislipidemi .....	29
1.7.6.4. Ortopedik Sorunlar .....	29
1.7.6.5. Gastrointestinal komplikasyonlar .....	30
1.7.6.6. Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit .....	30
1.7.6.7. Kardiyovasküler Sorunlar ve Hipertansiyon .....	30
1.7.6.8. Solunum Bozuklukları .....	31
1.7.6.9. Polikistik Over Sendromu (PCOS) .....	31
1.7.6.10. Obezite ve Tiroid Bozuklukları .....	31
1.7.6.11. İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon(İİKH) .....	31
1.7.6.12. Hiperürisemi .....	31
1.7.6.13. Puberte Prekoks .....	31
1.7.6.14. Nutrisyonel Eksiklikler .....	32
1.7.6.15. Obezite ve Kanser Riski .....	32
1.7.6.16. Psikososyal Komplikasyonlar .....	32
1.8. Obezite ve Böbrek .....	32
1.8.1. Obezite ile İlişkili Glomerülopati (ORG) .....	34
1.8.2. ORG Patofizyolojisi .....	35
1.8.2.1. Hiperfiltrasyon .....	35

1.8.2.2. Renal Endotelİyal Disfonksiyon.....	35
1.8.2.3. Oksidatif Stres .....	36
1.8.2.4. İnsülin Direncinin Böbreğe Etkisi .....	37
1.8.2.5. RAAS Aktivasyonu .....	38
1.8.2.6. Mikroalbüminüri.....	38
1.8.2.7. Ekstraselüler Matriks Gelişimi .....	39
1.8.2.8. Lipotoksisite .....	40
1.8.2.9. Yangısal Yanıt .....	42
1.8.2.9.1. Leptin.....	43
1.8.2.9.2. Adiponektin .....	44
1.8.2.9.3. Rezistin .....	45
1.8.2.9.4. TNF-alfa .....	45
1.8.2.9.5. İL-6 .....	45
1.8.2.9.6. Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF) .....	46
1.8.3. Obeziteye Bağlı Böbrek Hasarında Böbrek USG'nin önemi .....	47
2. GEREÇ-YÖNTEM.....	49
2.1. Hastaların Seçimi.....	49
2.2. Örneklerin Toplanması .....	50
2.3. Biyokimyasal Değerlendirme .....	50
2.3.1. Serumdaki Analizler .....	50
2.3.2. 24 Saatlik İdrarda Analizler.....	51
2.4. Üriner Ultrasonografi (USG).....	51
2.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	51
3. BULGULAR .....	53
4. TARTIŞMA.....	75
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	100
ÖZET .....	103
KAYNAKLAR.....	105
EKLER .....	129

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AP</b>	: Anteroposterior
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>BKO</b>	: Bel Kalça Oranı
<b>BÇ</b>	: Bel Çevresi
<b>CTGF</b>	: Bağ Dokusu Proteini
<b>FSGS</b>	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
<b>GBM</b>	: Glomerüler Bazal Membran
<b>GFH</b>	: Glomerul Filtrasyon Hızı
<b>IGF--1</b>	: İntrinsik Growft Faktör
<b>ICAM--1</b>	: İntraselüler Adezyon Molekülü-1
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL-6</b>	:İnterlökin 6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>İD</b>	: İnsülin Direnci
<b>İKKH</b>	: İdiopatik İntra Kranial Hipertansiyon
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipit
<b>MA</b>	: Mikroalbiminüri
<b>MS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>MCP-1</b>	:Major Katyonik Protein- 1
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NAG</b>	:N-asetil-β-D glukozaminidaz
<b>ORG</b>	: Obesity Relatet Glomerulopathy

- PAİ-1** : Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1
- PDGF** : PlaTELET Derivated Growth Faktör
- ROS** : Reaktif Oksijen Molekülü
- RAAS** : Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
- SYA** :Serbest Yağ Asitleri
- SDBH** : Son Dönem Böbrek Hastalığı
- Tip -2 DM** : Tip 2 Diabetes Mellitus
- TGF-  $\beta$**  : Transforming Growth Faktör  $\beta$
- TNF-alfa** : Tümör Nekrozis Faktör alfa
- USG** : Ultrasonografi
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
- VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule 1



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbreğin yapısı .....	5
Şekil 2. Nefronun yapısı .....	5
Şekil 3. Doku fibrozisinde TGF- $\beta$ 'nın rolü .....	15
Şekil 4. Obezite ve insülin direnci ilişkisi .....	27
Şekil 5. Obezite, hipertansiyon , metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki ilişki... 33	
Şekil 6.Obeziteye bağlı insülin direnci ve hiperinsülineminin etkileri .....	38
Şekil 7.Metabolik sendrom komponentlerinin mikroalbuminüri yapma mekanizması .....	39
Şekil 8. Obezite ile tubulointertisyel fibrozis ve glomeruloskleroz ilişkisi.....	40
Şekil 9.Lipotoksisite ve ilerleyici böbrek hastalığı etki mekanizması .....	42
Şekil 10. Adipokinlerin glomerulopatiye yol açma mekanizması.....	43
Şekil 11. Adiponektin ve insulin rezistansının obezite ile ilişkisi.....	44
Şekil 12. ORG patofizyolojisi .....	46
Şekil 13. Çalışma grubunda kreatinin ve bel kalça arasındaki bağıntı.....	56
Şekil 14. Çalışma grubunda VKİ ve GFH arasındaki bağıntı .....	56
Şekil 15. Çalışma ve kontrol grubunun idrar (24 saatlik) protein düzeyinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 16. Çalışma grubunda VKİ ve idrar (24 saatlik) proteini ilişkisi.....	57
Şekil 17. Çalışma grubunda bel kalça oranı ve 24 saatlik idrar proteini arasındaki bağıntı... ..	58
Şekil 18. Çalışma ve kontrol grubunun idrar (24 saatlik) mikroalbumin düzeyinin karşılaştırılması.....	58
Şekil 19 Çalışma grubunda VKİ ve 24 saatlik idrar mikroalbumini arasındaki bağıntı ...	59
Şekil 20. Çalışma ve kontrol grubunun idrar (24 saatlik) sodyum düzeyinin karşılaştırılması.....	60

Şekil 21. Çalışma grubunda VKİ ile sodyum arasındaki bağıntı .....	60
Şekil 22. Çalışma grubunda idrar (24 saatlik) protein ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı.....	61
Şekil 23. Çalışma grubunda idrar (24 saatlik) mikroalbümin ve idrar (24 st) sodyum arasındaki bağıntı.....	61
Şekil 24. Çalışma grubunda bel kalça oranı ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı .....	62
Şekil 25. Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol böbrek hacimlerinin karşılaştırılması .	63
Şekil 26. Çalışma grubunda sağ böbrek hacmi ile VKİ arasındaki bağıntı .....	64
Şekil 27. Çalışma grubunda sol böbrek hacmi ile VKİ arasındaki bağıntı.....	64
Şekil 28. Çalışma grubunda sağ böbrek hacmi ve GFH arasındaki bağıntı .....	65
Şekil 29. Çalışma grubunda sol böbrek hacmi ve GFH arasındaki bağıntı.....	65
Şekil 30. Çalışma grubunda sağ böbrek hacmi ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı .....	66
Şekil 31. Çalışma grubunda sol böbrek hacmi ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı .....	66
Şekil 32. Çalışma ve kontrol grubunun sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması.....	67
Şekil 33. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve serum VKİ arasındaki bağıntı .....	68
Şekil 34. Çalışma ve kontrol grubunun diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması .....	68
Şekil 35. Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve serum VKİ arasındaki bağıntı.....	69
Şekil 36. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve serum kraatinin arasındaki bağıntı...	69
Şekil 37. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) mikroalbümin arasındaki bağıntı.....	70
Şekil 38. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı .....	70
Şekil 39. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve sağ böbrek hacmi arasındaki bağıntı..	71
Şekil 40. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve sol böbrek hacmi arasındaki bağıntı ..	71

Şekil 41. Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) mikroalbümin arasındaki bağıntı.....	71
Şekil 42. Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı .....	72
Şekil 43. Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve sağ böbrek hacmi arasındaki bağıntı	73
Şekil 44. Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve sol böbrek hacmi arasındaki bağıntı	73
Şekil 45. Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve bel kalça oranı arasındaki bağıntı .....	74
Şekil 46. Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve bel kalça oranı arasındaki bağıntı ...	74

## TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Albümin atılımındaki anormal değerler .....	8
Tablo II. GFH ölçüm yöntemleri .....	9
Tablo III. Vücut kitle indeksi değerleri .....	19
Tablo IV. Obezitenin etyolojik sınıflandırılması .....	22
Tablo V. Enerji alımını etkileyen faktörler .....	23
Tablo VI. Çocuklarda ve Ergenlerde Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ve Eşik Değerler İçin Öneriler .....	29
Tablo VII. Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları .....	41
Tablo VIII. Obezitenin böbreğe etkileri .....	47
Tablo IX. Ağırlık ve boy persentilleri .....	53
Tablo X. Bel çevresi persentilleri .....	54
Tablo XI. Obez ve kontrol grubunun böbrek hasarı göstergeleri .....	55
Tablo XII. Sağ ve sol böbrek hacim persentilleri .....	62
Tablo XIII. Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol böbrek hacim göstergeleri .....	63
Tablo XIV. Sistolik ve diastolik kan basıncı persentilleri .....	67

## EKLER DİZİNİ

Ek1. Proje Kabul Raporu.....	129
Ek 2. Etik Kurul Onam Formu .....	130
Ek 3. Bilgilendirilmiş Olur Formu .....	131
Ek 4. Çalışma Formu.....	137

## GİRİŞ ve AMAÇ

Şişmanlık vücut yağ oranının artması, ruhsal, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize karmaşık ve çok etkenli bir hastalıktır. Tüm dünyada artan sıklığı nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olan şişmanlık, fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme alışkanlıklarının değişimi ile birlikte çocukluk çağında giderek artış göstermektedir. Bugün için şişmanlık tanımında vücut kitle indeksi (VKİ) ölçüt olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda VKİ değeri 85. persentil ve üzerinde olanlar riskli grup (fazla ağırlıklı), 95. Persentil ve üzerinde olanlar ise şişman olarak kabul edilir. Santral obezite (abdominal obezite), periferik obeziteye göre komplikasyonları daha fazla olan obezite çeşididir. Santral obezite belirteçleri olarak bel çevresi ve bel kalça çevresi oranı pratikte en çok kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Çocukluk çağı şişmanlığı, yetişkin dönemde görülen bozulmuş glikoz toleransı, şişmanlık, metabolik sendrom, kronik kalp hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, astım ve son dönem böbrek yetmezliği gibi hastalıklarla yakın ilişkilidir.

Obezite pek çok kardiyovasküler risk faktörü (hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, düşük derecede kronik inflamasyon ve metabolik sendrom) ile ilişkili olup, bu risk faktörlerinden her biri kronik böbrek hastalığı gelişimine zemin hazırlamaktadır. Visseral adipoz dokudan salınan pek çok yangısal sitokin (RAAS, TNF-alfa, IL-1, IL-6, CRP, leptin ve resistin, vs.) insülin azalmasına neden olur. İnsülin direnci sonucunda gelişen hiperinsülinemi direkt ve indirekt yolla böbrek üzerine etki göstererek böbrek fonksiyonunu etkiler.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) prevalansındaki çarpıcı artışın obezite epidemisi ile paralellik göstermesi obeziteyi epidemik bir acil olarak kabul edilemesine neden olmaktadır. Son yıllarda artış gösteren SDBH insidansı dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. SDBH için düzeltilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi önemlidir.

Obezite ile böbrek hastalıkları arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunu yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Çocuklar üzerinde obeziteye bağlı böbrek etkilenmesini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Bu az sayıdaki çalışmanın kanıtları çocukluk çağı obezitesinin de böbrek hastalığı riskini arttırdığını ve renal disfonksiyonun yetişkinlerde hipertansiyon veya diyabetin ortaya çıkışından çok daha önce

başlayabileceğini bildirmektedir. Obezitenin uzun dönemdeki böbrek üzerine etkileri, yetişkin dönemde ortaya çıkmasına rağmen kökenininçocukluk dönemine dayandığı düşünülmektedir.

Obezite ile ilişkili olarak adlandırılan glomerulopati (ORG) primer glomeruloskleroz olmadan obeziteye sekonder gelişen glomerülopatiyi tarifler. Obesite ilişkili glomerülopati (ORG) klinikte proteinüri ve histolojik düzeyde fokal segmental glomerüloskleroz ile karşımıza çıkar.Renal tübülerin nasıl etkilendiği ile ilgili yeterli çalışma yoktur.Şişman çocuklarda böbrek etkilenmesinin patogenezinde glomerüler hiperfiltrasyon, hiperlipidemiye bağlı lipotoksisite, hipertansiyon, glomeruler hipertrofi, insülin direnci, RAAS aktiflenmesi, kronik düşük dereceli yangı suçlanmaktadır.Obezitenin yol açtığı glomerulosklerozun nedeni hasar gören ve fonksiyon kaybeden nefronların görevini geriye kalan nefronların üstlenerek hiperfiltrasyon ve kompensatirif hipertrofiye uğramaları olarak kabul edilmektedir.Bu da sağlam nefronda glomeruloskleroza neden olur. Glomerül içi basınç artışı kapiller hasarlanma sonucunda IL-1, TNF-alfa, TGF- $\beta$  gibi sitokinlerin salımına neden olur. Sitokin salınımı ise fibrozise yol açmaktadır. Ekstrasellüler matriks artışı ile oluşan fibrozis sonucu tübüler perfüzyon bozulur bunun sonucunda tübüler hipoksi ve atrofi gelişir. Bu durum kısır döngüye girerek proteinürinin artması ile son dönme böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, nefropatinin yayılım ve ilerlemesinisaptamak için önemlidir. Obeziteye bağlı böbrek etkilenmesinin erken dönemde gösterilmesi önemlidir. Obeziteye bağlı glomerüler ve tübüler hasarlanmayı erken dönemde gösteren laboratuvar testleri ile obezitenin neden olabileceği erken böbrek hasarının ortaya çıkarılması ile ileri yaşlarda obeziteye bağlı böbrek hasarlanması ve yetmezliğinin önüne geçilebilir.Böbrek fonksiyonundaki anormallikleri erken belirlemede kullanılan en iyi testlerden birisiglomerüler filtrasyon hızını (GFH) belirleyen test grubudur. Çocuklarda GFH hesaplanmasında en sık serum kreatinin konsantrasyonuna dayanan hesaplama formülleridir.GFH'nın tahmininde serum kreatinine oranla yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle dahaiyi bir belirteç olduğu düşünülen serum sistatin C düzeyi de kullanılmaktadır. Tübüler etkilenmeyi en erken dönemde gösteren parametrelerden birisi idrarda N-asetil-B-D-glukozaminidaz (NAG) ve sodyum atılımıdır. Glomerüler bozuklukların göstergesi ise idrarda protein ve mikroalbumin atılımıdır.

Glomerüloskleroz ve tübülointertisyel fibrozis belirteci olarak idrarda TGF- $\beta$  atılımı kullanılabilir.

Obez çocukların böbrek etkilenmesini araştıran daha önceki çalışmalarda obez çocukların böbrek hacim ve boyutunun obez olmayan olgulara göre küçük mü yada büyük mü olduğu konusuna değinilmediği görülmektedir. Renal USG çekimi ile böbrek boyutları (uzunluk, kalınlık, en), hacim, parankim kalınlığı ve pelvis anteroposterior (AP) çapı ölçülüp, böbrek hacmi hesaplanarak obez çocukların böbrek boyutları ile obez olmayan sağlıklı çocukların böbrek boyutlarını karşılaştırmak mümkündür.

Bu çalışmada, obezite dışında herhangi bir hastalığı olmayan çocuklar ile sağlıklı normal kilolu çocuklar kan basıncı, idrar mikroskopik incelemeleri, böbrek fonksiyonları, böbrek hasarının erken belirteçleri ve böbrek hacim incelemeleri açısından karşılaştırılarak obez çocuklarda böbreğin glomerüler ve tübüler düzeyde hasarlanmasının erken dönemde gösterilmesi amaçlanmıştır. Böylece obezitenin neden olabileceği erken böbrek hasarının ortaya çıkarılması ile ileri yaşlarda obeziteye bağlı böbrek hasarlanması ve yetmezliğinin önüne geçilebilmesi hedeflenmiştir.



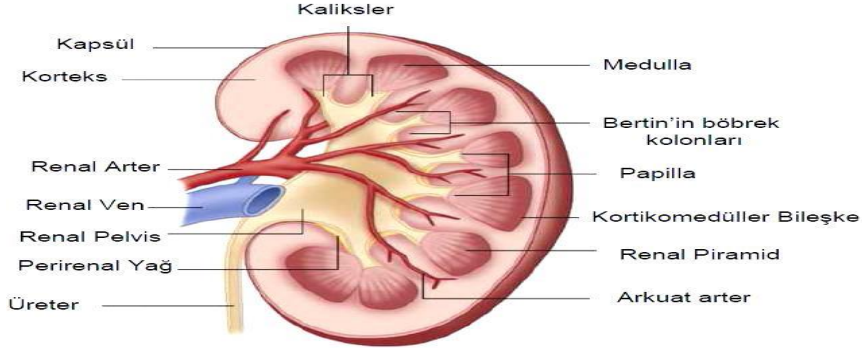
## GENEL BİLGİLER

### 1.1.Böbreklerin Anatomisi

Böbrekler çift organ olup, karın boşluğunun üst ve arka kısmında, retroperitoneal boşlukta, vertebral kolonun iki tarafında, torakal 12. ve lomber 3. vertebraların arasında bulunmaktadır. Doğumda böbrekler 4-4,5 cm uzunluğundadır. Erişkinlerde yaklaşık olarak 10-11,5 cm vertikal uzunluğa, 5-7 cm transvers ene ve 3 cm anteroposterior kalınlığa ulaşır. Karın sağ üst kısmında karaciğerin bulunması sebebiyle sağ böbrek sol böbreğe göre biraz daha aşağıda kalmaktadır (1).

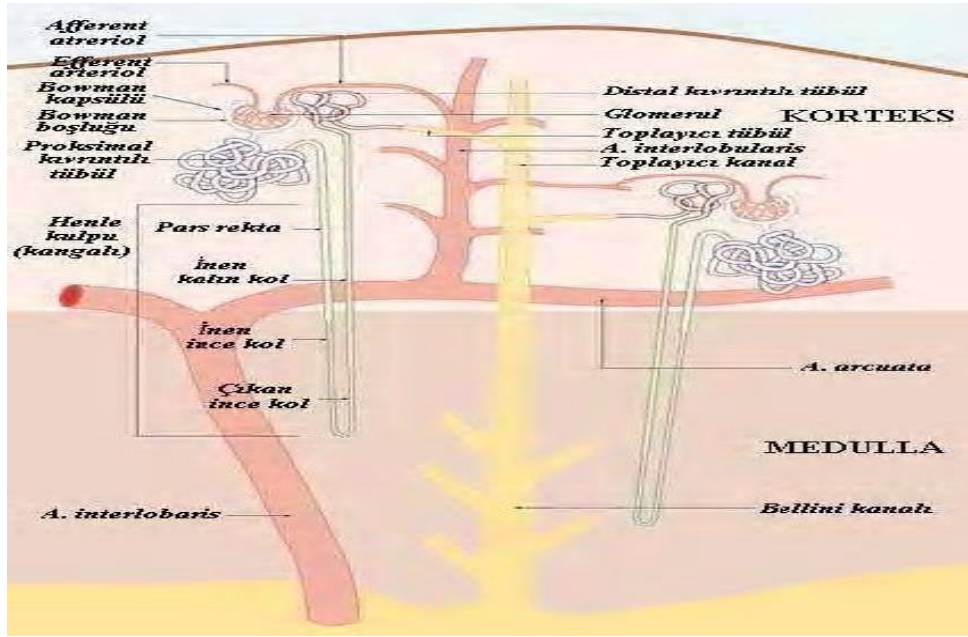
Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi olan nefron, her bir böbrekte bir milyon olmak üzere toplamda iki milyon gibi bir sayıya ulaşır. Nefronlar 5 bölümden oluşur; bu bölümler glomerül, proksimal tübülüs, inen ve çıkan henle kulpu ve distal tübülüstür. Distal tübülüsler toplayıcı kanallara, onlar da böbrek kalikslerine, kalikslerin tamamı da pelvis ve üreterler aracılığı ile mesaneye, oradan da üretra ile dışarıya açılır (2,3).

Bowman kapsülü olarak bilinen renal tübülün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklara glomerül denilir. Kapiller yumak ve mezangium, podosit denen epitelyal hücreler tarafından sarılmıştır. Bowman kapsülünün katları arasında bulunan ve tübüler kısma açılan bölge ise idrar boşluğu olarak tanımlanır. Bowman kapsülü ile etrafı sarılmış glomerülleri proksimal tübülüsler takip etmektedir. Proksimal tübülüs, kortekste henle kulpu kortikomedüller birleşim kısmında, distal tübülüs de kortekste yerleşmiştir. Toplayıcı kanal iki veya daha fazla distal tübülsten oluşur ve bu toplayıcı kanallar korteks ve medulladan geçerek idrarı taşırlar (Şekil 1).



**Şekil 1.** Böbreğin yapısı

Kortikal nefronların glomerülleri korteksin dış tarafında yer alır ve sadece henle kulpu dış medullaya kadar uzanır. Jukstamedüller nefronların glomerülleri korteks ile medulla arasında bulunur. Bu nefronların henle kulpu medullanın derinliklerine kadar uzanmaktadır (1) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Nefronun yapısı

## 1.2. Böbrek Fizyolojisi ve Fonksiyonları

Böbreğin esas fonksiyonu vücut sıvı ve elektrolit dengesini korumak ve metabolizma sonucu oluşan artık ürünlerini atmaktır. Böbreğin aynı zamanda metabolik ve endokrin (vitamin D aktivasyonu, eritropoetin yapımı) fonksiyonları da vardır. Böbrek

glomerüler ultrafiltrasyon, tübüler geri emilim ve sekresyon yaparak hemoostatik dengeyi sağlar. Doğum sonrası böbreklerin ekskresyon görevi gittikçe artar ve 2. dekat sonunda olgunlaşmasını tamamlar. Çocuklar erişkin düzeyinde GFH'ye 3 yaşında ulaşır.

Serum kreatinin seviyesinin ölçümü ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplanır. Kreatinin üretimi öncelikle kaynak maddenin miktarına bağlıyken, ekskresyonu ise öncelikle glomerüler filtrasyona bağlı olarak değişir. Böbrek yetersizliğinde tübüler sekresyon daha önemlidir. Kan üre azotu glomerüler fonksiyonların dışındaki faktörlerden (azot balansı, hidrasyon durumu gibi) etkilenmektedir. Ancak, akut böbrek yetmezliğinin (ABY) erken safhasında veya anüride böbrek fonksiyonları bozulduğu halde serum kreatininini normal seviyelerde olabilir. GFH normalin %70'inin altına düşmedikçe serum kreatinin seviyesinde yükselme olmaz. Bazı substansların klirensi ölçülerek GFH hesaplanır, bu substanslar glomerüler kapiller duvarından serbestçe geçip filtrasyona uğrayabilmeli, tübüllerden salınmamalı, reabsorbsiyona uğramamalıdır.

Klirens birim zamanda herhangi bir substansdan temizlenen plazma miktarını göstermektedir ve şu şekilde formüle edilebilir:  $Cs=Us \times V/Ps$

Cs: Substansın klirensi

V: Birim zamandaki idrar miktarı

Us: İdrardaki substans miktarı

Ps: Plazmadaki substans miktarı

Ama gerçek klirens kişinin vücut yüzey alanına (m<sup>2</sup>) göre değişeceğinden, bu formül ile elde edilen sonuç 1.73/m<sup>2</sup> oranı ile çarpılmalıdır. GFH'yi en doğru hesaplayan substant inülinidir. İnülin klirensinin ölçümü zor olduğundan GFH'yi hesaplamak için genelde endojen klirens ölçülmektedir. GFH'nin azalmasına bağlı olarak kreatinin klirensi azalır, ancak tübüllerden kreatinin ekskresyonu artarsa GFH azalmadığı halde klirens yalancı yüksek bulunur. Bu nedenle çocuklarda serum kreatininini 2 mg/dl'yi geçince renal fonksiyonlar klirens ile değil, serum kreatinin seviyesiyle monitörize edilmelidir.

Endotelial hücreler, glomerüler bazal membran (GBM) ve glomerüler kapillerdeki epitelial hücreler ortamı güçlü bir (-) iyonik hale getirirler ve bu anyonik özellik heparan sülfat ve glikoprotein siyalik asit sayesinde olmaktadır. Kan proteinleri daha düşük izoelektrik noktaya ve (-) iyonik özelliğe sahiptir. Sonuçta bu maddeler (-) iyonik özelliğinden dolayı glomerüler kapiller duvardan uzaklaştırılır ve bunun sonucunda GFH'ı azaltır (4-6).

### **1.3.Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, nefropatinin yayılım ve ilerleyişini saptamak için oldukça önem arzeder. Böbrek hasarının erken evrede saptanması çok önem taşır. Nefron rezervinin erken saptanması için uygun bir yöntem bulunmadığı için, kronik böbrek hastalıklarının erken döneminde belirti ve bulguları oldukça az olduğundan tarama ve tanı amaçlı yapılan testler büyük bir önem teşkil eder. Böbrek hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak için böbrek hasarı daha erken evredeyken tedavinin başlanması gereklidir. Böbrek yapı ve fonksiyonundaki değişiklikleri erken safhada gösteren laboratuvar testleri önemli bir uyarıcıdır. Böbrek fonksiyonundaki anormallikleri erken evrede belirlemede kullanılan en iyi testlerden birisi glomerüler filtrasyon hızını belirleyen test grubudur. Diğer grupta ise idrar ile atılan protein miktarının gösteren testler mevcuttur. Proksimal ve distal tübüler atılım ve geri emilimin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli testler vardır. Böbrek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar yöntemleri yardımıyla böbrek yetmezliğinin erken safhada tanınması mümkündür (7).

#### **1.3.1.Proteinüri**

Sağlıklı kişilerde idrar ile az miktarda da olsa protein atılmaktadır. Sağlıklı bireylerde günlük idrar ile protein atılımı 30-130 mg/gün ve üst sınır olarak 150-200 mg/gün olarak kabul görmektedir. Protein atılımındaki ilerleyici artış genellikle glomerüler bozuklukların bir işaretidir.

Günümüzde proteinüriyi tespit etmek amaçlı 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin ölçülmesi sık kullanılan ve en net bilgiyi veren yöntemdir. 24 saatlik idrarda kantitatif olarak ölçülen protein  $> 4\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$  ise proteinüri,  $20\text{-}40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{saat}$  ise nefritik düzeyde,  $>40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{saat}$  ise nefrotik düzeyde proteinüri olduğu anlamına gelir (8).

Albuminüri terimi üriner albumin atılımındaki artışı ifade eder. Mikroalbuminüri (MA) ise albumin atılımının referans değerini üzerinde olduğu fakat total protein testleri ile bu artışın tespit edilemediği durumu belirtmek amacıyla kullanılan bir terimdir (8). Hiperfiltrasyon, artmış intraglomerüler basınç ve glikozillenmiş protein son ürünlerinin glomerüler bazal membranlara bağlanarak porların geçirgenliğini bozar ve sonuçta mikroalbuminüri oluşur.

Spot idrarda albumin/kreatinin oranına bakılarak mikroalbuminüri değerlendirilmesi en sık tercih edilen yöntemdir. Albumin atılımındaki diüurnal farklılıklar nedeni ile sabah ilk idrar bu amaçla kullanılır. Albümin atılımındaki anormal değerler Tablo I'de gösterilmiştir .

**Tablo I.** Albümin atılımındaki anormal değerler

Tanım	Spot idrar ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)	24 saat idrar ( $\text{mg}/24$ saat)	Belirli zamanda toplanan idrar ( $\mu\text{g}/\text{dakika}$ )
Normal	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri	30-290	30-299	20-199
Klinik albuminüri	>300	>300	>200

Kısa süreli hiperglisemi, egzersiz, üriner sistem enfeksiyonları, belirgin hipertansiyon, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalıklar geçici olarak üriner albumin atılımını artırdığı için mikroalbuminüri testi yapılırken bu durumlar dikkate alınmalıdır. Böbrek fonksiyon kapasitesi düşük kişiler, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi durumlarda mikroalbuminüri geliştirmeye daha eğilimli olabilirler.

### 1.3.2. Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomeruler filtrasyon hızı (GFH) adı verilir. GFH, böbreğin fonksiyonu hakkında önemli bilgiler veren bir belirteçtir.

Çocuklarda glomerüler filtrasyon miktarı erişkinlere göre daha düşüktür ve vücut yüzey alanına göre hesaplanır. GFH değeri gerçeğe en yakın olarak klirens ölçümü prensibine dayanır ve bazı maddelerin idrar veya plazma klirensi ölçülerek hesaplanır. Klirens, birim zamanda belli bir maddeden temizlenen plazma hacmidir. Klirens ile GFH değerlendirmesinde ekzojen ve endojen maddelerin başında inülin ve radyonüklit / radyoaktif işaretli maddeler gelir, endojen maddelerin başında ise üre, kreatinin ve düşük moleküler ağırlıklı proteinler gelir. Tablo II’de GFH ölçüm yöntemleri gösterilmiştir.

**Tablo II.** GFH ölçüm yöntemleri

<b>GFH ölçüm yöntemleri</b>
<b>Kan kreatinin düzeyi</b>
<b>Kan üre düzeyi</b>
<b>Klirens</b>
Inülin klirensi
Kreatinin klirensi
Üre klirensi
Schwartz formula
Cockroft-Gault eşitliği
<b>Düşük moleküler ağırlıklı proteinler</b>
Sistatin C
B2 mikroglobulin
<b>Sintigrafik yöntemler</b>

İdeal GFH göstergesi olarak kullanılacak molekülde şu özellikler olmalıdır, endojen olup sabit miktarda üretilmeli, ekstrasellüler bölgeye kolayca yayılabilmeli ve plazma proteinlerine bağlanmamalı (bağlanıyorsa bağlı ve serbest kısım ayrı ayrı ölçülebilmeli), glomerüllerden kolayca süzülmesi, glomerül filtrat ve plazmadaki konsantrasyonu eşit olmalı, tübüler hücrelerden salgılanmamalı ve geri emilmemeli, böbrek dışında başka atılım yolu olmamalı, bireysel veya bireyler arası değişkenlik katsayısı düşük olmalı, ölçüm yöntemi güvenilir, kolay ve maliyet düşük olmalıdır (9,10,11). GFH’nin hesaplanmasında birçok yöntem kullanılmasına rağmen günümüzde serum kreatinin ve kreatinin klirensi en yaygın kullanılan testlerdir. Ancak kan kreatinin düzeyine bakılarak GFH tahmin edildiğinde kas kütlelerinin azlığı ve tübüler sekresyon, gerçek GFH’den daha yüksek değerler elde edilmesine sebep olabilir. Özellikle çocukluklarda kas kütlelerinin azlığı sonucu kreatinin üretiminde azlık olmakta ve bu yaş ve cinsiyet ile de değişim gösterir. Bu

nedenle serum kreatinin düzeyi kullanılarak matematiksel formüller geliştirilmiştir (9,10,11).

### **1.3.3.Kreatinin**

Kreatinin, ideal filtrasyon göstergesi olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını karşılar. Günümüzde glomerüler filtrasyon hızının (GFH) değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonunu kullanan formüller kullanılır. Schwartz formülü ile serum kreatininini kullanılarak ve boya göre kreatinin klirensi hesaplanır. Kreatinin karaciğerde sentezlenir, kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdanaktif olarak alınır. Total vücut kreatinininin %98'i kaslardadır ve bunun %60-70'i fosfokreatinşeklinde bulunur.

Stabil böbrek fonksiyonları olan hastalarda, serum kreatininini günüçerisinde %8 değişiklik göstermekle beraber genellikle sabittir. Kreatinin, plazma proteinlerine bağlanmaz, serbest bir şekilde glomerüllere süzülür, böbreklerde metabolize olmaz ve geri emilmez, fakat %15'e yakın kısmı tübüllerden aktif olarak salgılanır. İlerlemiş böbrekhastalıklarında gastrointestinal kanaldan kreatinin atılımı da artar (12). Serum kreatinin düzeyleri birçok faktörden etkilendiğinden, sadece serum kreatinin konsantrasyonu göz önünde bulundurularak GFH'yi değerlendirmek hata payını arttırabilir (13,11). Bu sorunları aşmak için serum kreatinin düzeyi, yaş, ırk, cinsiyet ve vücut alanı kullanılarak kreatinin klirensini belirleyebilecek formüller bulunmuştur. Günümüzde GFH hesaplamasında kullanılan formüller, GFH'yi hesaplamada tek başına serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne göre daha doğru ve kesin bilgi verir. 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirensi ölçümünün ise serum kreatinin düzeyine dayanan hesaplama formülleri kadar güvenilir olmadığı gösterilmiştir ve bundan dolayı günümüzde GFH'nin değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonuna dayanan hesaplama formülleri kullanılmaktadır. Çocuklarda kullanılan Schwartz formülü'nde serum kreatinininden yola çıkılır ve boya göre kreatinin klirensi hesaplaması yapılır (10).

Boy

Schwartz formülü:GFH =k x -----

Kre S

Kre S = Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

Boy = cm cinsinden

k =0.33 (bir yaşın altında ve düşük doğum ağırlığı)

k =0.45 (bir yaş altında ve normal doğum ağırlığı)

k =0.55 (Çocuk ve ergen kız)

k =0.70 (Ergen erkek)

#### 1.3.4.Sistatin C

Son yıllarda GFH'nın kesin değerini veren, maliyeti düşük, hızlı ve klinikte pratikuygulama olanağı sağlayan yeni maddeler bulmak amacıyla  $\alpha$ 1-mikroglobulin,  $\beta$ 2-mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein ve sistatin C gibi birçok düşük molekül ağırlıklı endojen protein araştırılmış, sistatin C dışında çoğunun böbrek dışı faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Plazma sistatin C düzeyi, ideal ve yeni bir GFH testi olarak kabul edilmiştir (14).

Sistatin C (g-trace protein, post-g-globulin, gamma-CSF), sistein proteinazın kompetitif inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesi olup, nonglikoz ile, 122 aminoasit içeren, 13 kDa ağırlığında bir proteindir (15).

Sistatin C insanlarda tüm nükleuslu hücrelerde üretilmektedir. İnsan dokuları ve hücre kültürü çalışmalarında tüm araştırılan hücre tiplerinde insan sistatin C'sinin ve mRNA'sının bulunduğu ve üretildiği belirtilmiştir. Sistein peptidazlarının inhibisyonu ile ekstraselüler proteolizin kontrolü, immün sistemin modülasyonu, antibakteriyel ve antiviral aktiviteleri, beyin zedelenmesine vücudun yanıtının düzenlenmesi gibi birçok işlevi belirtilmiştir. Sistatin C, küçük molekül ağırlığı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve hemen hemen hepsi tübüler epitelyum hücrelerde reabsorbe edilip böbreklerden hızlı bir şekilde metabolize olur ve dolaşıma tekrar geçmez. Serum



sistatin C düzeyleri böbrek yetmezliğinin gelişiminin erken belirteci olarak kabul edilir. Sistatin C'nin akut tübüler nekrozun şiddetinin iyi bir göstergesi olduğu belirtilir. Yetişkin yaş gruplarında sistatin C'nin serum kreatinine oranla GFH'nin tahmininde daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (17). Sistatin C'nin fetoplasental bariyeri geçmediği belirtilmiştir. Dolayısı ile en yüksek sistatin C düzeyleri doğumda saptanmaktadır. Doğumu izleyen haftalarda hızla düşmeye başlar, yaşamın 12. haftasına kadar düşmeye devam eder ve bir yaşından sonra sabit kalır. Bu sürecin glomerüler filtrasyon kapasitesinin matürasyon derecesi ile doğru orantılı olduğu kabul edilir. Bir yaşın altında sistatin C düzeyleri böbreklerin immatürasyonu nedeniyle daha yüksek bulunur (<1 yaş; 750-1870 ng/ml). Böbreklerin matürasyonunun tamamlanmasının ardından 50 yaşına kadar serum düzeylerinin sabit düzeyde kaldığı, 50 yaşından sonra böbrek fonksiyonunda fizyolojik yaşlanma sebebiyle arttığı gösterilmiştir. Serum kreatinin düzeyi bu eğilimi göstermeyip, daha çok vücut kas kitlesi ile korelasyon gösterir ve yetişkin değerlerine ancak ergenlik döneminden sonra ulaşır. Sistatin C düzeyleri ise 1-3 yaşlarından sonra yetişkin düzeylerine ulaşır, oldukça sabit bir değer göstermektedir (>3 yaş; 510-1310 ng/ml) (18).

Vücuttaki sistatin C üretimi, yangısal durumlar, kas kitlesi, artan protein katabolizması, cinsiyet veya diyetel faktörlerden etkilenmez. Çeşitli çalışmalarda sistatin C seviyelerinin serum kreatinin hatta tahmini kreatinin klirensi denklemlerinden bile daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir. Serum kreatinin ölçümüyle, böbrek fonksiyonunda erken bozulmanın gözden kaçırıldığı veya fark edilmediği olasılığı öne sürülmüş ve bu nedenle yapılan çalışmalarda kreatininin kör alanında GFH'de küçük azalmalarda (70-90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) bile serum sistatin C düzeyinin arttığı bulunmuştur (15,19-20). Sistatin C'nin dezavantajı ise, serum kreatinin ölçümüne oranla daha pahalı bir yöntem oluşu ve özellikle hücre 'turnover'ının arttığı hasta gruplarında (kanseri hastaları gibi) serum sistatin C düzeylerinin yüksek bulunmasıdır (21). Sistatin C'nin aynı bireydeki değişiklikleri serum kreatinin kadar iyi göstermemektedir. Böbrek fonksiyon testi olarak sistatin C'nin sınırlamaları olabildiği, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, fazla kilo, yüksek CRP düzeyi ve tiroid disfonksiyonu gibi durumların sistatin C düzeylerini etkileyebilen potansiyel faktörlerdir. Özellikle VKİ'nin 35'in üzerinde 18,5'in altında olan hastalarda, spinal kord zedelenmesi olan hastalarda, amputasyon uygulananlarda, değişik etnik gruplarda, çocuk hastalarda ve yaşlı hastalarda ileri test ve çalışmaların yapılması önerilir (22,23). Bazı

kısıtlamalarla birlikte, serum sistatin C'nin böbrek fonksiyon testi olarak kullanılabilceği kabul edilmektedir (24).

#### **1.4.Böbrek Hasarını Gösteren Testler**

##### **1.4.1.N-acetyl-B-D-glukozaminidaz (NAG)**

İdrardaki tübüler kaynaklı enzimlerin atılımındaki artış böbrek hasarının duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilir. Böbrekler tarafından idrarda birçok enzim salınmasına rağmen bu enzimlerin birçoğu stabil değildir ve bu sebeple sınırlı kullanım alanına sahiptir. N-acetyl-B-D-glukozaminidaz (NAG), idrar enzimleri arasında böbrek tübüler hasarının çok duyarlı bir belirteci olarak üzerinde en fazla araştırma yapılan enzimdir. NAG nefronun bütün segmentlerinde bulunmasına karşın özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur. İdrar enzimleri hücre hasarı ya daözelikle etkilenen bölgenin yeri hakkında bilgi verirken, hastalığıntipi hakkında bize bilgi vermezler. İdrardaki tübüler kaynaklı enzimlerin atılımındaki artış, böbrek hasarının önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu enzimlerin ölçümününkolay olması ve duyarlılığının fazla olmasına karşın özgülüğünün düşük olması, enzimürilerintanısıl açıdan değerlerini düşürmektedir. Ancak böbrek hasarı olasılığı olan kişilerintaranması, nefrotoksik ajanların etkilerinin ve hastalık aktivitelerinin araştırılmasında bu enzimler yararlıolmaktadır (25). NAG yüksek moleküler ağırlığı sebebiyle glomerüler bazal membrandan geçemez, bu nedenle minimal diurnal değişiklikler olsa da gün içerisinde atılımı oldukça stabildir. Sağlıklı bireylerin idrarında çok az miktarda NAG bulunur. İdrar konsantrasyonlarının artması, proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunun belirtisidir. Renal vasküler ve tübüler hasarlanmaya yol açan olaylarda idrar NAG aktivitesi artmaktadır. NAG, renal fonksiyonlarda gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek zedelenmesinin şiddetini ölçmek için kullanılan erken evre renal etkilenme belirtecidir (25,26,211).

NAG'ın böbrek zedelenmesinin bir göstergesi olarak kullanımını sağlayan faktörler şunlardır (27):

1. Böbrek tübüler zedelenmesinin çok yüksek oranda duyarlı bir belirtecidir.

2. Kullanılmakta olan diğer böbrek fonksiyon testlerine göre daha erken safhada idrardaki miktarı yükselmektedir.

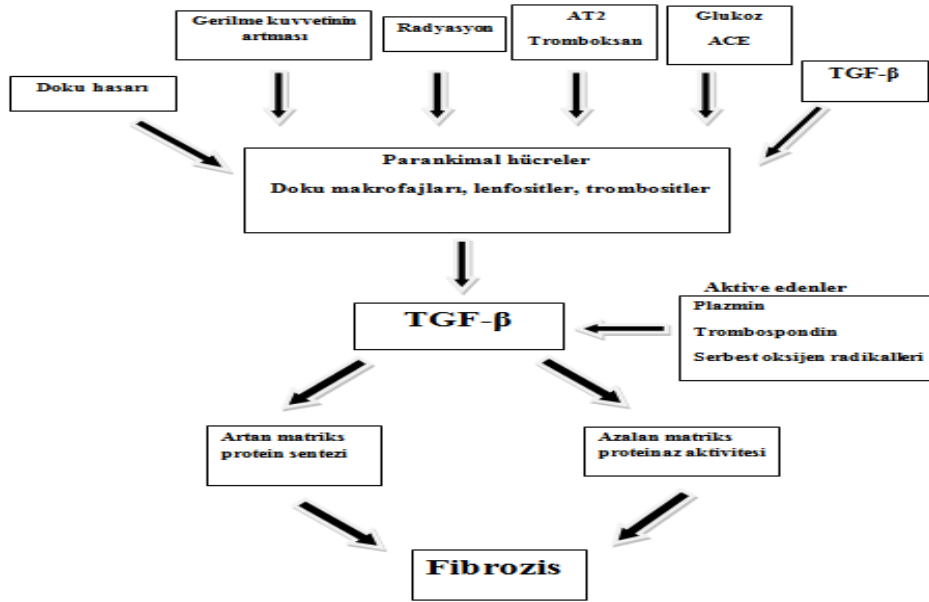
3. Oluşan patolojik değişimlere paralel olarak idrardaki miktarı artar.

#### **1.4.2. Transforming Growth faktör $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )’dan, fare hücrelerinin büyümesini uyaran faktör olarak ilk defa söz edilmiştir. TGF- $\beta$  renal tübüler epitelyal hücrelerden, makrofajlar ve interstisiyel fibroblastlardan sentez edilmektedir. Doku hasarı sonrası iyileşmede ana düzenleyici rol oynar. TGF- $\beta$  stabil, çok fonksiyonlu, polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür. TGF- $\beta$ ’nın TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, TGF- $\beta$ 5 olarak bilinen en az 5 izoformu bulunmaktadır. Bu izoformların aminoasit sekansları % 70-80 oranında benzerlik gösterir. TGF- $\beta$  112 aminoasit içeren 2 polipeptid zincirinden oluşur. Hücre içinde her monomer bir prepropeptit ve bu prepropeptidlerden de posttranslasyonel modifikasyonla proTGF-  $\beta$  oluşur. Hücre dışına salınan inaktif pro-TGF- $\beta$ ’nın N terminal uçları proteolitik olarak uzaklaştırılarak olgun TGF- $\beta$  meydana gelir. Matür TGF- $\beta$  etki edeceği hedef dokulara ulaşana kadar stabil kalmasını sağlayan latent proteinlerle kompleks oluşturur. Latent proteinlerden ayrılan TGF- $\beta$ , hücre yüzeyindeki tip 1 ve tip 2 serin/treonin kinaz reseptörleri ile etkileşime girer. Aktive olan kinaz sinyal ileti molekülleri olan Smad2, Smad3, Smad4’ü fosforiller ve bu sayede hücre çekirdeği içine sinyal iletimi sağlanmış olur. TGF- $\beta$ 1 fibrozisteki rolü en belirgin olan TGF- $\beta$ ’nın izoformudur. TGF- $\beta$ 1 en belirgin olarak trombositlerin alfa granüllerinde, monosit ve makrofajlarda yer alır. Doku hasarlandığında veya onarımında parankimal hücreler ve infiltre olan lenfoid hücreler özellikle de makrofajlar tarafından TGF- $\beta$  üretimi olur. Ayrıca kronik inflamasyon durumunda TGF- $\beta$  mezengial hücre, renal tübül epitelyal hücresi ve T helper 2 lenfositler tarafından üretilmektedir. Özellikle, mekanik gerilim mezankimal hücreler ve vasküler düz kas hücreleri tarafından TGF- $\beta$  üretiminin artmasına neden olur. TGF- $\beta$  üretimini anjiotensin II ve tromboksan artırmaktadır. Hasarlanan dokuda otokrin ve parakrin feedback yoluyla plazmin, trombospondin ve reaktif oksijen radikalleri TGF- $\beta$  üretimi artırır. TGF- $\beta$  sonra doku fibrozisi ile sonuçlanan, matriks protein sentezini artırır ve matriks proteinlerindeki artışı dengeleyen metalloproteinazları inhibe ederek, matriks proteinlerinin yıkılmasına engel olur. Ayrıca TGF- $\beta$  podositlerde azalma, tübüler atrofi ve

kapiller endotel hücre kaybına neden olur (28-33). TGF- $\beta$ 'nin dokularda fibrozis yapma mekanizması Şekil 3'te belirtilmiştir (33).

TGF- $\beta$ 1 böbrek ve diğer organların kronik hastalıklarının fibrozisinde rol alan fibrogenetik sitokindir. TGF- $\beta$ 1 doğrudan hücre dışı matris bileşenlerinin sentezini uyarır ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi proteaz inhibitörlerini uyararak matris degradasyonu bloke olmasına yol açar. Son çalışmalar TGF- $\beta$ 1'in transplant yapılan kronik böbrek fonksiyon bozukluğunun patogenezinde rol oynadığını bildirmiştir. Kronik böbrek hastalıklarının çoğu proteinüri ile seyrederek ve bu proteinüri kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Proteinürinin böbrek hastalıkları için kötü bir prognostik faktör olmasının sebebi hem direkt toksik etkisinden hemde IL-1, IL-8, TNF-alfa, TGF- $\beta$  gibi inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan maddelerin sentezini artırmasıdır. Ayrıca yapılan başka çalışmalar, TGF- $\beta$ 1'in damar tonusunun kontrolünde önemli rolü olan, bugüne kadar bilinen en güçlü vazokonstrüktör madde olarak kabul edilen ve kronik böbrek yetmezliği gelişimine potansiyel katılımı olan endotelin-1 (ET-1) üretimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (36).



Şekil 3. Doku fibrozisinde TGF- $\beta$ 'nin rolü (33).

## **1.5.Renal Tübüler Fonksiyon Bozukluğu gösteren Testler**

Glomerüler infiltratın %60-65'i proksimal tübüllerden geri emilime uğrar. Tübülerfonksiyon testleri, proksimal tübüllerin işlevlerini (sodyum, potasyum, glukoz, kalsiyum, bikarbonat ve aminoasitlerin tübüler tutulumu) değerlendirir. Glomerüler infiltratın solüt konsantrasyonu diyet, su alımı, bağırsak emilimi, böbrek dışıkayıplar ve yaşa bağlı olarak değişir. Proksimal tübül bozukluklarında, idrarda aşırı miktarda solütvardır. Proksimal tübüllerin yapısal bütünlüğünü değerlendirmek için sodyum, potasyum atılımı vetübüler fosfat geri emilimi ölçülebilir. Kan gazında bozukluklar, glikozüri ve aminoasidüri tespiti de da bazı durumlarda proksimal tübüler bozukluğun göstergesi kabul edilebilir (18).

### **1.5.1.İdrar Sodyumu**

İdrar sodyum atılımı, tübüler bütünlüğü saptamak amacıyla sık kullanılan bir testtir. Çocuklarda ortalama sodyum atılımı 3-4 mmol/kg/24 saattir. Vücut sıvıkompozisyonu, özellikle ekstrasellüler sıvı hacmi, sodyum atılımı ile (aldosteronve atriyal natriüretik peptid hormonal etkisi tarafından) düzenlenir. Sodyum geri emilimi, özellikle hücre dışı hacim azalması durumunda önemli miktarda enerji gerektirir.Oligüri atakları durumunda, akut böbrek hasarının hacim azalmasından ayırt edilmesi için idrar sodyum seviyesinden yararlanılır.Hücre dışı hacim daralması karşısında beklenen uygun yanıt, sodyum ve su korunması olacaktır. Bu nedenle, fraksiyonel sodyum atılımı düşük yani %1 den az olacaktır. Akut tübülernekroz gibi tübüler hasar meydana gelmişse, fraksiyonel sodyum atılımı uygunsuz olarakükselecek ve %2'nin üzerine çıkacaktır (10).

## **1.6. Tam İdrar Tetkiki ve İdrar Mikroskobisi**

Tıp alanında her geçen gün tanı yöntemlerinde yeni gelişmeler olmakla birlikte idrar sediment analizi böbrek fonksiyonu hakkında önemli bilgiler verir. İdrar örneği alındıktan sonra ideal olanı 30 dakika içerisinde analiz edilmesidir. Tam idrar analizi; idrarın fiziksel, kimyasal ve mikroskobik incelenmesini içerir. İdrarın kimyasal analizi genellikle reaktif emdirilmiş pedler içeren idrar stripleri ile yapılır. İdrarın kimyasal özellikleri olarak dansite, pH, protein, nitrit, glukoz, bilirubin, ürobilinojen, keton, kan ve lökosit değerlendirilir (37,38,39).

3000/dk devirli santrifüjde 5 dk çevirmek, tüpün altındaki çökeltiden sediment mikroskopisi için yararlanmak en pratik idrar mikroskopisi bakma yoludur. İdrar mikroskopisinde hücresel elemanlar silendirler ve kristaller izlenir.

## **1.7.Obezite**

### **1.7.1.Obezitenin Tanımı**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezite, sağlığı bozacak derecede yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak belirtilmiştir (45, 46).

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve tıbbi komplikasyonları olan bir sağlık sorunudur (49-53).

Obezite vakalarının büyük bölümünde, altta yatan bir sebep yoktur ve ekzojen obezite diye tanımlanır. Çocukluk dönemi obezitesinin en sık nedeni ekzojen obezitedir. Genellikle çocukluk döneminde kalori alım fazlalığı ve kullanım azlığı birlikte görülür. Özellikle şehir merkezinde yaşayan çocukların beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların aşırı miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunları ile aşırı derecede zaman harcamaları, obezite için bilinen en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (54-57). Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığı anda ise, sekonder obezite tanımı kullanılır (55).

Çocukluk dönemi obezitesi 5-6 yaşlarında ve ergenlik döneminde artış gösterir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa geldiklerinde de obez olarak kalmaktadır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite olgularının %30 kadarında başlangıcın çocukluk yıllarına dayandığı bilinmektedir (58).

### **1.7.2.Obezite Prevalansı**

Obezite, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir epidemiyolojik sorundur (60). Çeşitli çalışmalarda obezitenin tüm çocuk ve ergen grubunun % 10,9-20'sini etkilediği bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada çocukluk çağı

obezitesinin prevalansının son yıllarda arttığı gösterilmiştir. Obezitenin tüm dünyadaki prevalansının (çocuk ve erişkin) % 8,2 olduğu sonucuna varılmıştır. Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir (61-64).

Ülkemizde tüm ülke genelini yansıtan yeterli çalışma bulunmamakta, fakat çeşitli illerde yapılan ve yerel prevalansı bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda çocukluk çağında obezite %2,3-10,2 arasında bulunmuştur (67-70).

### **1.7.3.Obezite Ölçüm Yöntemleri**

#### **1.7.3.1.Vücut Kitle İndeksi (VKİ)**

Obezite fazla yağ dokusunu olduğu anlamına gelirken, kilo fazlalığı boya göre fazla kiloyu da ifade eder. Çocuklarda büyüme devam ettiği, pubertal gelişim başladığı ve vücut bileşenleri değiştiği için obezite ve kilo fazlalığı tanımını yapmak zordur. Kişiye, yaşa ve cinse göre boy değişken olduğu için vücut ağırlığının doğrudan veya standart sapma ya da persentil aracılığıyla kullanılması yanıltıcıdır, boyla orantılandırılarak hesaplanma yapılması gerekir. Vücut kitle indeksi (VKİ) özellikle adölesan ve erişkinlerde obeziteyi tanımlamada en sık kullanılan yöntemdir (72-74).

Vücut Ağırlığı (kg)

VKİ = ----- formülü kullanılarak hesaplanır (75,76,77)

Boy (m<sup>2</sup>)

VKİ yaşa ve cinse göre farklılık gösterir. Çocukların yaşa ve cinse göre VKİ'in Persentil eğrileri hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre VKİ ≥95persentil ise "obez", ≥85 persentil ise fazla kilolu terimi kullanılır. (78). Ancak bu terim persentillerin elde edildiği topluma özgü olup geneluygulamaya pek kullanışlı değildir. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2-18 yaş arası uluslararası VKİ değerleri hesaplanmış ve şişmanlık tanımı için bu ölçütler esas alınmıştır (79). Ülkemizde bazı merkezlerce 0-9 yaş, 6-16 yaş ve 6-18 yaş arası okul çocuklarının VKİ eğrileri hesaplanmış ve Türk çocukları bu değerler üzerinden obezite açısından değerlendirilmektedir (67,78). VKİ kız ve erkek değerleri diye ayrı ayrı tabloda sınıflandırılmıştır (Tablo III) (71).

**Tablo III.**Vücut kitle indeksi değerleri (71)

Erkek							Kız							
5	15	25	50	75	85	95	Yaş	5	15	25	50	75	85	95
11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1	Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7	3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3	6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4	9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0	12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7	15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3	18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0	2yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8	2.5yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7	3 yaş	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5	3.5 yaş	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4	4 yaş	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4	4.5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3	5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 yaş	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	6 yaş	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1	7 yaş	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9	8 yaş	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0	9 yaş	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5	10 yaş	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5	11 yaş	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0	12 yaş	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5	13 yaş	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0	14 yaş	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6	15 yaş	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2	16 yaş	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 yaş	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4	18 yaş	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

### 1.7.3.2.Vücut Çevre Ölçümleri

Çocuklarda yağ dağılımının değerlendirilmesinde başlangıç olarak klinik pratikte en çok VKİ için çocuklarda persentil tabloları oluşturulmuştur. VKİ metabolik sendrom (MS) için risk altında olan tüm çocukları yansıtmaktadır. VKİ obez çocuklarda risk altındaki çocukları tam olarak tanımlarken (yüksek spesifite, düşük yanlış pozitiflik oranı), yüksek vücut yağ oranı olan çocuklarda düşük sensitiviteye bağlı yanlış sonuçlar verebilmektedir (80).

Periferik yağlanmadan çok abdominal yağlanmanın özellikle komplikasyonlarla daha çok ilişkili olmasından dolayı vücut yağ dağılımının bilinmesi çok önemlidir.

Yağ dağılımına göre obezite ikiye ayrılmıştır:

1. Android tip obezite (abdominal/santral): Yağ dokusu, karın ve göğüste toplanmıştır.

2. Jinoid tip obezite (gluteal/periferik): Yağ dokusu, kalça ve uylukta birikmiştir



Abdominal obezitede yağ kitlesi omentumda toplanır. Buradaki yağ hücreleri hipertrofik karakterdedir ve metabolik olarak çok aktiftir. Aktif olan bu batın içi yağ dokusundan serbest yağ asitleri (SYA) ve yağ doku kaynaklı sitokinler (TNF $\alpha$ ,IL-6 gibi) açığa çıkar, vücutta insülin direncine yol açar. Temelde abdominal yağ dokusu insülin etkisine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olması nedeniyle portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserit sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir. Buna karşılık gluteal bölgedeki yağ hücreleri hiperplastik karakterli olup metabolik olarak da aktif değildir. Bugünkü görüş obezitenin derecesinden ziyade batın içi yağ dokusu fazlalığının metabolik komplikasyonlara ve aterosklerotik kalp hastalığına neden olduğu yönündedir (81-83).

VKİ yağ içermeyen vücut kitlesiyle yağ içeren vücut kitlesi arasında da ayrımını yapamadığı için, VKİ vücut yağ dağılımını göstermez. Bu nedenle vücut yağ dağılımı göstergesi olarak en sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede bel ölçümleri, kalça ölçümleri ve bel çevresinin kalça çevresine oranı diğer antropolojik ölçümlere göre daha değerli olduğu kabul edilmektedir.

Abdominal obezite için bir ölçüt olan bel çevresi (BÇ) ölçümü uzunca bir zaman çocuklarda gözden kaçırılmıştır. Çocuklarda abdominal yağ depolanmasının bir ölçütü olarak bel kalça oranı kullanışlı bir gösterge değildir. Buna karşın BÇ tek başına abdominal yağlanma için iyi bir gösterge olabilmektedir. Daha sonra dual enerjili X-ray absorpsiometri çalışmaları çocuklarda ve genç erişkinlerde yağ dağılımıyla BÇ arasındaki güçlü birliktelik olduğu bulunmuş ve ayrıca cinsiyet, yaş ve toplam yağlanmayla olan bağlantısı da gösterilmiştir (85,86,87).

Bel çevresi erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm risk artışı; bel çevresi erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı gösterir (88). Çocukluk yaş grubunda da bel ölçümünün abdominal obeziteyi göstermede duyarlı bir ölçüm tekniği olduğu saptanmıştır. Farklı ülkelerin çocukluk yaş grubu için yaşa ve cinsiyete göre değişen bel çevresi ölçüm çizelgeleri vardır (85). Ülkemiz için Erciyes Üniversitesi'nde Hatipoğlu ve arkadaşları tarafından okul çağı çocukların bel çevresi ölçümleri hesaplanmıştır (89).

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Be/kalça oranı (BKO) ile abdominal obezite ve gluteal obezite ayrımı yapılabilir. BKO artışı bireyde abdominal obezite olduğunu anlamına gelir. Ama abdominal obezite derecesini göstermez. Abdominal obezite şiddetini daha çok BÇ ölçümü belirler (90,91). BKO da 0.72'nin üstündeki değerler anormal değerlerdir. BKO erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca komplikasyon oranında artış görülür (93). Derin ve yüzeysel yağlanma bilgisayarlı tomografi ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gereksizdir. Abdominal yağlanma ne denli fazlaysa derin yağlanma da o denli fazladır sonucunu çıkarabiliriz (94).

#### **1.7.4.Obezitenin Etyolojisi**

Obezite etyolojisinde, tüketilenden daha fazla enerji alınması en önemli etyolojik nedendir. Enerji alımı = bazal metabolizma hızı + fiziksel aktivite denklemini son derece karışık hale getiren, tüm bunların birbirleriyle etkileşimi ve her bir bileşenin genetik olarak değişiklik göstermesidir. Obezite, tüm bunları etkileyen henüz bilinmeyen genetik ve bilinen çevresel etkenlerin değişik oranda rol oynaması sonucu oluşur. Genetik farklılıkların önemi bilinmesine rağmen, obezite prevalansının artması teknolojik gelişmelerin sonucu olan davranışsal ve çevresel değişikliklere bağlanmaktadır (75). Obezite tanısı konduktan sonraki basamak, obezite nedenlerinin araştırılmasıdır. Obezite olgularının büyük bir bölümünde altta yatan patoloji bulunamaz ise “basit obezite=primer obezite=eksojen obezite” olarak tanımlanır. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığına ise “sekonder obezite=endojen obezite” terimi kullanılır. Obezite etyolojik sınıflaması tablo IV’de belirtilmiştir (95,96,97,98).

**Tablo IV.** Obezitenin etyolojik sınıflandırılması (95,96,97,98)

<b>Basit Obezite (Ekzojen obezite)</b>	<b>Endokrin bozukluklar</b>
	Hipotroidizm
<b>Kromozomal bozukluk ve genetik sendromlar</b>	Büyüme hormonu eksikliği
Prader Wili Sendromu,	Cushing Hastalığı ve Sendromu
Laurence – Moon – Biedl - Bardet Sendromu,	Psödohipoparatroidizm
Down Sendromu, Akondroplazi	Hipogonadal Sendromlar (Turner send.,Klinefelter send., Kalman send.)
Cohen Sendromu	İnsülinoma, hiperinsülinizm
Carpenter Sendromu	Stein-Leventhal Sendromu
Turner Sendromu	Hipotalamik bozukluklar
Alström Sendromu	Frohlich Sendromu
Borjeson-Forsmann-Lehmann Sendromu	Travma
Sodes Sendromu	Tümör (kraniyofarenjioma)
Beckwith - Wiedeman Sendromu	Enfeksiyon (ensafalit, tüberküloz)
İzole büyüme hormon eksikliği	İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)
Angelman Sendromu	<b>İlaçlar</b>
WAGR sendromu	Glukokortikoidler
Monogenetik Bozukluklar	Trisiklik Antidepresanlar
Leptin geni ve reseptöründeki bozukluklar	Siproheptadin
Melanokortin-4 reseptör genindeki bozukluklar	Fenotiazin, Sodyum Valproat
Proopiomelanokortin genindeki bozukluklar (POMC)	Östrojen, Progesteron
	Lityum

Obezite tanısı konan hastada, endokrin ya da endokrin dışı sebep olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar öncelikle ekarte edilmelidir. Basit obez hastalar, genellikle yaşlarına göre uzun boyludurlar ve daha hızlı gelişim gösterirler. Obez olup kısa boylu olan hastalarda ise ilk önce hormonal ya da genetik bozukluklar araştırılmalıdır (90,99,100,101).

### **1.7.5.Obezite Oluşumunda Etkili Faktörler**

Obezite oluşumunda genetik, çevresel, beslenme, psikolojik faktörler etkilidir. Kültürel ve ekonomik düzey, gebelikte annenin sigara içmesi, düşük doğum ağırlığı ya da

iri doğum, anne sütü alma süresinin az oluşu, hızlı yeme, az çiğneme, hızlı gıda tarzı beslenme, kalori yoğunluğu yüksek içecekler, çocuğun aktivasyon derecesi, televizyon seyredilmesine ayrılan süre ve aile içi olumsuz ilişkiler bu etkiler içinde yer alan önemli faktörlerdir (102).

#### 1.7.5.1. Genetik Faktörler

Obezite genleri vücut yağ dağılımı, besin alımı ve enerji harcanması üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (103,104). Yağlı olma durumu aileseldir fakat genetik olmayan faktörler de bu duruma yol açabilir. Bazı ailelerde obezitenin daha çok görülmesi ve ikizlerde yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin obezite etyopatogenezinde etkisi olduğunu düşündürür (105,106).

Çocuğun obez olma riskinin anne ve babanın ikisi de obez ise %80, anne ya da babadan biri obez ise %40, anne ve babası obez değilse %14 olduğu bildirilmiştir (105). İkizlerden biri obez ise diğer kardeşte obezite hastalığı görülme riski monozigotlarda, dizigotlara kıyasla belirgin yüksektir(105,106). Tablo V'de görüldüğü gibi enerji alımını iştahı arttırıcı ve azaltıcı faktörler etkilemektedir.

**Tablo V.** Enerji alımını etkileyen faktörler

<b>İştahı arttıranlar</b>	<b>İştahı azaltanlar</b>
Ghrelin	Leptin
Kolesistokinin	MSH ve POMC
Kortizol	İnsülin
Agouti-ilişkili protein	Serotonin
Nöropeptid-Y	Dopamin
Oreksin	Beta adrenarjik
GABA	PC-1
Alfa adrenarjik	PYY
Endokannabinoidlerdir	Glukagon benzeri peptid
Melanin konsantr edici hormon	Glukoz bağımlı insülinotropik peptid

Bu faktörler içinde yer alan leptin yağ dokusundan sentezlenen, protein yapısında, aktif transport ile kan beyin bariyerini geçerek hipotalamusta, arkuat nükleustaki spesifik reseptörler yolu ile etkisini gösteren bir hormondur. Leptin nöropeptid Y salınımını baskılayarak iştahı azaltır. Leptinin zayıflatıcı etkisi iyi bilinmekle beraber, obez çocuklarda serum leptin seviyesi yüksektir ve obezitenin şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bu durum obezlerde leptin direncinin işaretidir (107,108). Leptin enerji dengesi üzerindeki etkisini insülinle birlikte çalışarak gerçekleştirir. Örneğin; açken ve kilo kaybında leptin azalır, beraberinde insülinin de düşük olduğu gözlenir. Tokken ve kilo alımında da leptinin artması sonucu oluşan etkilerde insülin yüksekliği gözlenmiştir. Leptinin enerji dengesi dışında intrauterin büyümede, kemik yapımında, puberte başlangıcında, immun yanıtta rolü vardır (108). Şiddetli obezitesi olan çok az sayıda kişide ise leptin reseptör genlerinde konjenital bir eksiklik ya da mutasyon gözlenmiştir (103,109,110).

Yağ dokusundan sentezlenen başlıca sitokinler TNF- $\alpha$ , PAI-1, TGF- $\beta$  ve interlökin 6'dır. Bu sitokinler etkileşim içindedir. Bu sitokinlerin polimorfizmlerinin ve serum düzeylerinin obeziteyle ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (111,112,113,114).

#### **1.7.5.2.İntrauterin Etkiler**

İkinci dünya savaşı sırasında gebe olan ve gebeliğinin ilk iki trimestrinde ağır açlık yaşayan gebelerden doğan çocuklarda, 18 yaşında obezite sıklığının iki kat daha fazla görülmüştür. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da bulunmuştur (216). Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (115).

#### **1.7.5.3.Yaş**

Obezite gelişiminde üç önemli dönem; doğum öncesi dönem, 5-7 yaş ve ergenlik dönemleri olarak sayılır (116). Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesinin mümkün olmasına rağmen, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde başlayan obezitenin erişkin dönemde de görülme riski fazladır. Obez çocukların 1/3'ünün, obez ergenlerin ise % 80'inin erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kaldıkları tespit saptanmıştır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk dönemine dayandığı bildirilmiştir (117,118,119).

Kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik dönem ergenlik dönemi olarak bildirilmiştir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha fazla olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin obez kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını kanıtlamıştır (122,123).

#### **1.7.5.4. Cinsiyet**

Obezite her iki cinsten de görülmekle birlikte, kızlarda oranın daha yüksek olmasının nedenin östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisine bağlı olabileceği belirtilmiştir (124). Obezitede cinsiyet oranları ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin Türkiye, İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya'da kız çocuklarında obezite daha sık iken, İtalya ve Avusturya'da erkek çocuklarında obezite oranı daha yüksek bulunmuştur (124,125).

#### **1.7.5.5. Beslenme**

Obezite gelişiminde prenatal dönem kritik ve duyarlı evredir. Fetus, hamilelik süresince anne ile iletişim halinde olduğu için annenin metabolizmasından etkilenir (126). Üçüncü trimesterde hipotalamusta açlık ve tokluk merkezleri farklılaşır, sonrasında buna bağlı olarak adipoz doku hiperplazisi oluşur. Erken hamilelik döneminde malnütrisyona maruz kalan annelerin çocuklarının hayatın ilerleyen dönemlerinde obez olma riski daha fazladır (127). Fetal hayattaki zayıf beslenme, artmış insülin seviyelerine intrauterin karşılama; beta hücrelerinin ve insüline duyarlı dokuların gelişimine zarar verir ve bu da insülin direnci (İD) ve metabolik sendrom (MS) oluşumuna neden olur (128). Gestasyonel yaşına göre kilolu çocukların çocukluk çağında da kilo fazlalığı devam ettiği için bu durum ileri dönemlerde obezite için bir risk faktörü olarak görülebilir (129). Gestasyonel diyabeti olan kadınların çocuklarında obezite daha fazla görülür ve fetal hayatta hiperglisemi ile hiperinsülinemiye maruz kalmak obezite için önemli bir risk faktörüdür. Doğumda gestasyonel yaşına göre küçük olan infantlarda 2-4 yaşlar arasında büyümenin hızlanması ile santral (visseral) obeziteye, insülin direnci ve glukoz toleransının bozulmasına yatkın oldukları gösterilmiştir (130). Doğumdan sonraki besleme stili de obezite gelişiminde etkilidir. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunda önleyici bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Ailenin, çocuğun arkadaşlarının beslenme tarzı ileride çocuğun beslenme alışkanlıklarının olgunlaşmasında etkili olmaktadır. Anne babanın obez olması, yemek porsiyonları ve aldığı kalori miktarları dolayısı ile çocuğunda obez olmasında etkili

faktörlerdir (126). Ayrıca çalışmalar çocukların yiyecek seçimlerinin sadece 30 saniye televizyon reklamı izlemesi sonrasında bile etkilendiğini göstermektedir. Yani çevresel faktörlerin enerji alımında artışta ve/veya enerji harcanmasındaki azalmada direkt etkili olduğu düşünülmektedir (128).

#### **1.7.5.6.Fiziksel Aktivite**

Hareketsiz yaşam tarzı obezitede oldukça önemli bir risk faktörüdür (126). Enerji harcanmasının en değişken komponenti, total enerji harcanmasının %20-50'sini oluşturan fiziksel aktivitedir (132). Spor etkinliklerinde azalma, özellikle televizyon izleme gibi durağan aktivitelerin artışı enerji bilançosunun pozitif olmasına ve obeziteye yol açmaktadır (133,134,136,137).

#### **1.7.5.7.Enerji Dengesi**

Enerji dengesi, günlük alınan enerji ve harcanan enerji arasındaki fark olarak tanımlanır (138,139). Bazal metabolizma hızının temel belirleyicisi, vücudun yağsız kütlesi ve ana nedeni fiziksel aktivite olan enerji harcanmasıdır. Bu belirleyicilerdeki değişiklikler, dengenin pozitif enerji yönüne kaymasına ve obezitenin gelişmesine neden olur (140). Alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucunda organizmada yağ, glikojen ve protein depolanır ve bunun sonucunda obezite oluşur (141).

#### **1.7.5.8.Diğer Nedenler**

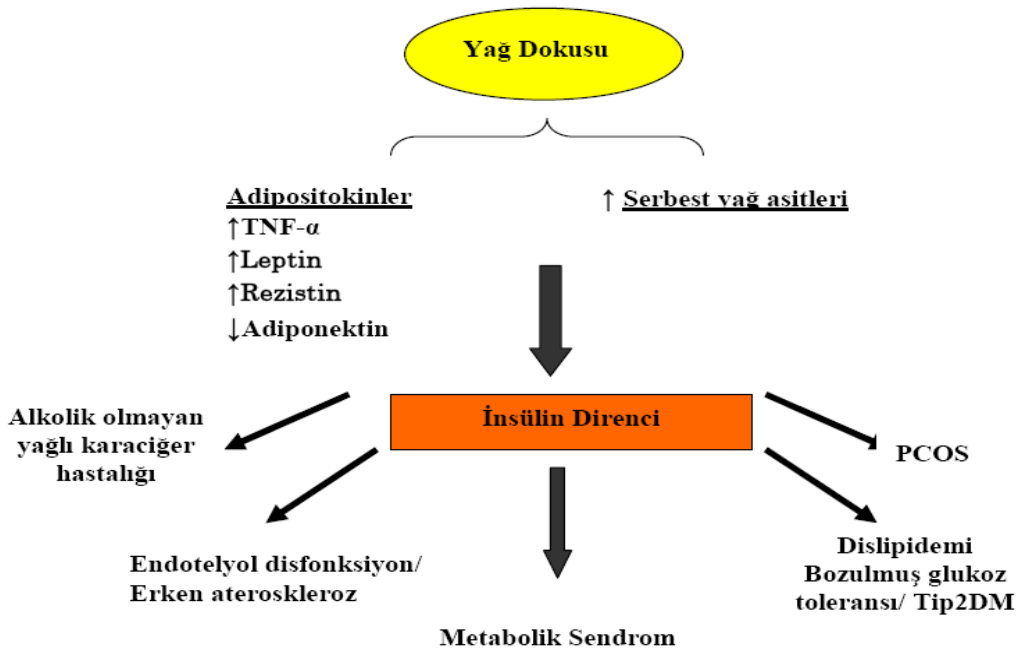
Çevresel etkilerin enerji alımında artışta ve/veya enerji harcanmasındaki azalmada direkt rol oynadığı düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalansındaki artış, diyet ve yaşam şekillerindeki değişiklikler ile paraleldir (142).

Obezite ve psikolojik etmenler arasında bir ilişki olduğu kabul edilir. Anne, baba, çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okul başarısızlığı, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olur (143). Çocukluk çağı obezitesi ile iklim, mevsim ve coğrafya arasındaki ilişki olduğu düşünülüp bu konuda çalışmalar yapılmaktadır (126).

## 1.7.6.Obezitenin Klinik Bulgu ve Komplikasyonları

### 1.7.6.1.Obezite ve İnsülin Direnci

Çocukluk dönemi obezitesi, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip-2 diyabet (Tip-2 DM) gibi metabolik komplikasyonlar açısından risk oluşturur. Obez çocuk ve adölesanlarda Tip-2 DM ve metabolik sendrom (MS) sıklığındaki artışa insülin direnci neden olmaktadır (144). Şekil 4'te obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 4. Obezite ve insülin direnci ilişkisi

Özellikle insülinin kas ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımını uyarma ve hepatik glukoz sentezini, salınımını baskılar. İnsülin direncinin patogenezinde insülin sinyal yolağında gelişen birçok bozukluğun yol oynadığı bildirilmiştir. İnsülin direncini çevresel ve genetik etmenler etkilemektedir. Genetik etmenler poligeniktir ve birçok gen bu süreçten sorumlu tutulmuştur (145).



İnsülin direncinin sistemik inflamasyon, endotelial fonksiyon bozukluğu, erken ateroskleroz ve bozulmuş fibrinoliz ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. İnsülin direnci olan çocukların büyük kısmında endotel fonksiyon bozukluğunun kandaki göstergelerinin yüksek değerlerde ve antiaterojenik özellikleri olan adiponektin seviyeleri düşük seviyelerde bulunmuştur. Bu bulgular insülin direncinin vasküler düz kas hücrelerinde erken dönemde bozukluğa neden olduğunu göstermiştir. İnsülin direnci geliştiren çocukların erken dönemde tespit edilmesi, insülin direncinin ve buna yol açan altta yatan faktörlerin tedavisi bahsi geçen tüm bu komplikasyonların önlenmesi için önemlidir (144,146).

#### **1.7.6.2. Metabolik Sendrom (MS)**

Obezite ile DM arasındaki ilişkide anahtar rolü insülin direnci üstlenmiştir. 1988'de Reaven (147) obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüfen öte bir sıklıkta aynı hastada var olmasını gözlemleyerek, bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını belirtmiştir. MS nin tanı kriterleri daha çok erişkinlerde kullanılmak üzere ABD National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ve WHO tarafından yakın zamanda belirlenmiştir (147-149). Çocuk ve ergenlerde yaşa ve cinse göre NHANES III'den elde edilen bilgiler ışığında Cruz ve Goran tarafından önerilen metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerleri tablo VI'da belirtilmiştir (149-151).

**Tablo VI.**Çocuklarda ve Ergenlerde Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ve Eşik Değerler İçin Öneriler (149-151)

Risk Faktörü	Yaş (yıl)	Erkek	Kız
<b>Yüksek Glukoz</b>			
Açlık (mg/dl)	-	≥ 100	≥ 100
OGTT (mg/dl)	-	≥ 140	≥ 140
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>			
	8	112	111
	12	119	119
	15	125	124
	17	133	125
	Yetişkin	≥130	≥130
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>			
	8	73	71
	12	77	76
	15	79	80
	17	83	81
	Yetişkin	≥85	≥85
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>			
	12-16	135	170
	16-19	165	168
	NCEP	≥150	≥150
<b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>			
	6-8	37	37
	9-11	39	38
	12-15	35	37
	16-19	33	≤35
		NCEP	
<b>Bel çevresi (cm)</b>			
	8	70,9	70,4
	12	84,5	81,9
	15	94,4	89,8
	17	101	87
	Yetişkin	≥102	≥88

Çocukluk döneminde metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak zor olsa da genel sıklık %3-4 civarında olup obez çocuk ve ergenlerde %20'ye kadar çıkabilmektedir (152,156).

### 1.7.6.3. Dislipidemi

Obezitenin ateroskleroza kolaylaştırıcı etkisi, dislipidemi ile birlikte artar. Özellikle hiperinsülinizm karaciğerden trigliserid üretimini artırır. Karaciğerdeki lipojenik enzimler insülin ile uyarılır. Obezitede, VLDL-K üretimi artmakta, HDL-K düzeyi azalmakta, aterojenik LDL-K düzeyi artmaktadır (163).

### 1.7.6.4. Ortopedik Sorunlar

Çocuk ve adolesan dönemde obezitenin yol açtığı ayak tabanında düzleşme, kırık riski, femur başı epifiz kayması, genu valgum gibi ortopedik komplikasyonlar siktir (166).

### **1.7.6.5.Gastrointestinal Komplikasyonlar**

Yakın zamanda yapılan, geniş serili bir çalışmada özellikle adolesan dönemde obezite derecesi ile gastroözofageal reflü hastalığının ilişkisi gösterilmiş ve aşırı obez adolesanlarda reflü riskinin %40'lara ulaştığı saptanmıştır. Obezite sıklığının artması ile birlikte özellikle adolesan kızlarda safra taşı sıklığıda artmıştır (166,167).

### **1.7.6.6.Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit**

Karaciğerde yağlanma görülmesi obezite ve insülin direncinin önemli komplikasyonlarından. Yapılan bir çalışmada obez çocuk ve adolesanların %58'inde karaciğer yağlanması tespit edilmiştir (157). Patogenezi insülin direnci ve yağ dokusu artışı önemlidir. Karaciğer enzimlerinden özellikle ALT enziminin normalin 3 katını aşmayan yüksekliği steatohepatitin habercisidir (157, 158).

### **1.7.6.7. Kardiyovasküler Sorunlar ve Hipertansiyon**

Obezitede görülen en önemli kardiyovasküler sorun erken dönemde ateroskleroz gelişmesidir. Ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran risklerin başında Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi sayılabilir (158,159).

VKİ 90 persentil ve üzerinde olan çocuklarda hipertansiyon sıklığı 2.5-3.7 kat arttığı gösterilmiştir (160). Obezitenin erken safhalarında artan renal tübüler reabsorbsiyon sonucunda sodyum retansiyonu olması nedeniyle ekstrasellüler sıvı artar ve volüm yüklenmesi meydana gelir (161). Obezlerde ayrıca aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenme sempatik sinir sistemi aktivasyonu neden olmakta ve bunun sonucunda katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin etkisi ile kan basıncı ve kalp atımı hızı artar (162). Hiperinsülinizm sempatik sinir sistemi aktivitesini, sodyum retansiyonunu, vasküler düz kas hipertrofisini artırır ve hipertansiyon gelişimine neden olur (163). Obezitede plazma renin aktivitesi, anjiotensinojen, angiotensin II ve aldosteron plazma seviyesinde artış gözlenmiştir. İnsülin direncinin yanı sıra obezlerdeki düşük dereceli kronik yangı da damar fonksiyonların etkileyerek hipertansiyona katkıda bulunur (164).

#### **1.7.6.8.Solunum Bozuklukları**

Obezite ve astım ilişkisini araştıran bir çok çalışmada genellikle obezitenin astıma eşlik ettiği ve hastalığın gidişini olumsuz yönde etkilediği bilgisine ulaşılmıştır. Obez süt çocuklarında bile uyku sorunlarının obez olmayan çocuklara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (165).

#### **1.7.6.9. Polikistik Over Sendromu (PCOS)**

Erişkin PCOS'lu kadınları %42-58'i obezdir. Adolesan kızlarda PCOS sıklığı %18,5-26 olarak bildirilmiştir. Obez olgularda görülen insülin direncinin hiperandrojenemiye neden olarak PCOS gelişiminin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (166).

#### **1.7.6.10.Obezite ve Tiroid Hormonları**

İnsülin direnci sendromunda tiroid bağlayıcı globülin seviyelerinin düşük olması yanlışlıkla hipotroidizm tanısı konulmasına neden olur. Bununla birlikte MS'u olan olgularda tirotropin seviyeleri yüksek ve serbest tiroksin seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur (169,170,171).

#### **1.7.6.11.İdiopatik İnttrakranial Hipertansiyon (İİKH)**

Kafa içi patoloji veya altta yatan sistemik bir hastalığın klinik, laboratuar veya görüntüleme bulgusu olmaksızın, kafa içi basıncı artışı genellikle psödotümör serebri olarak bilinir. Obezite, İİKH'nın etiyolojisinde rol alan önemli nedenlerden birisidir (166,172).

#### **1.7.6.12.Hiperürisemi**

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda metabolik sendrom sıklığının serum ürik asit düzeyindeki artışa paralel olarak arttığı gösterilmiştir (173,174,175).

#### **1.7.6.13.Puberte Prekoks**

Obezite puberte prekoks için bir risk faktörüdür. Buna paralel olarak obez kız çocuklarında menarş yaşı daha erken bulunmuştur. Bu ilişkinin açıklanmasında ortak

genetik ve çevresel risk faktörlerin yanı sıra, obezlerde yüksek olan leptinin direkt gonadotropin sekresyonu üzerine olan etkisinin de rolü olduğu düşünülmektedir (166).

#### **1.7.6.14.Nutrisyonel Eksiklikler**

Çocuklarda yapılan çalışmalarda vitamin D, vitamin A, B kompleks vitaminleri (tiamin, pridoksin, B12, folik asit) ve demir eksikliğinin obezlerde daha sık olduğu gösterilmiştir (166,176).

#### **1.7.6.15.Obezite ve Kanser Riski**

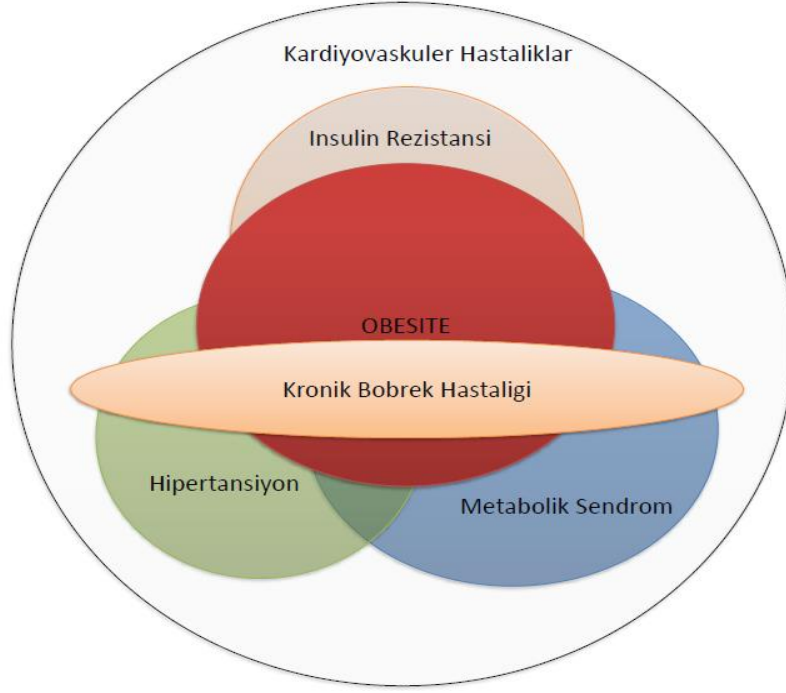
Yapılan birçok çalışmada, VKİ nin kanser geliştirme riski için ön gördürücü bir gösterge olabileceği gösterilmiştir (166,177). Ancak bu çalışmalarda obezite tanısının resrospektif olarak hastanın bireysel cevabına göre konulması, ayrıca potansiyel kanser için risk oluşturabilecek faktörlerin sonuçları etkileyebileceği dikkate alındığında önemli kısıtlılıklar olabileceği unutulmamalıdır (166).

#### **1.7.6.16. Psikososyal Komplikasyonlar**

Obez bireylerle normal kilolular arasında psikososyal problemler açısından fark olmadığını gösteren araştırmalar yanında obez hastalarda psikososyal problemlerin daha sık gözleendiği, özellikle depresyon olmak üzere kişilik bozukluklarının da olabileceğini gösteren yayınlar vardır. Obez çocukların benlik saygısı azalır ve bu nedenle kendilerini toplumdan izole edebilirler. Obez çocukların yaşadıkları depresyon nedeni ile yemek yeme davranışları daha da bozularak daha obez bireyler haline gelirler (166).

### **1.8. Obezite ve Böbrek**

Obezite her ne kadar kardiyovasküler hastalık ve diyabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmişse de, kronik böbrek hastalığı (KBH) için risk faktörü olduğu belirtilmeye başlanmıştır (222). Obezitenin en yaygın iki son dönem böbrek hastalığı (SDBH) nedeni olan diyabet ve hipertansiyon ile bağlantısı olduğu görülmüştür (178). Üstelik obezitenin sonucu olan MS'un da hem KBH hem de SDBH için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (179). Şekil 5'te SDBH ile obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom, insülin direnci arasındaki ilişki gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Obezite, hipertansiyon , metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki ilişki

Obezite ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu yetişkinler üzerinde yapılmıştır (180, 181). Çocuklar üzerindeki çalışmalar çok az sayıdadır. Bununla beraber kanıtlar çocukluk obezitesinin de böbrek hastalığı riskini arttırdığını ve renal disfonksiyonun yetişkinlerde hipertansiyon veya diyabetin ortaya çıkışından çok daha önce başlayabileceğini bildirmektedir (179, 182). Obezitenin uzun dönem kardiyovasküler ve renal etkileri, yetişkinlikte ortaya çıkmasına rağmen kökeni çocukluk dönemine dayanmaktadır (179).

Obezite ile ilişkili sendromların (Bardet-Biedl sendromu gibi) büyük çoğunluğunda renal anomali tespit edilir (183). Bununla beraber, gestasyonel yaşa göre küçük veya preterm doğum gibi obezite için prenatal risk faktörleri de çocukluk çağında böbrek hastalıkları için başka risk faktörleridir.

Obezitenin en önemli sonuçlarından biri azalmış insülin duyarlılığının bir göstergesi olan hiperinsülinemi kan basıncını ve serum lipid düzeyini etkiler ve sıklıkla hipertansiyon ve dislipidemi ile sonuçlanır. Obeziteye ek olarak bu durumların varlığı obezite ile ilişkili glomerülopati patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. Çocuklarda düşük insülin duyarlılığının yüksek kan basıncına katkı sağladığı bilinmektedir. Bazı

çalışmalarda bu durum obezitenin kendi etkisinin sonucu iken bazılarında VKİ'nden bağımsız olarak azalmış insülin duyarlılığına bağlanmıştır (189, 190). Artmış kalp hızı, kan basıncı değişkenliği, artmış katekolamin değerleri gibi sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi göstergeleri de obez çocuklarda görölmüştür (189). Düşük insülin duyarlılığı varlığında glukoz intoleransı ve dislipideminin renal hasara katkısı vardır. Fonksiyonel ve yapısal nefron kaybının da artmış kan basıncı değerlerine etki ettiği bildirilmiştir (190).

### **1.8.1. Obezite ile ilişkili glomerulopati (ORG)**

Obezite ile ilişkili olarak adlandırılan glomerulopati (ORG) primer glomeruloskleroz olmadan obeziteye sekonder gelişen glomerülopatayı tariflemektedir. 1974 yılında Weisinger ve arkadaşları (184) aşırı obez hastalarda nefrotik menzilli proteinüri geliştiğini bildirdi (184). Daha sonraki çalışmalar obezitenin böbrek hasarını yani obezite ilişkili glomerulopatiye (ORG ) neden olabildiğini doğruladı. (185-187). 1974 yılından itibaren obezitenin böbrek üzerindeki etkisini anlatmak için ORG terimi kullanılmaya başlandı ORG' nin patofizyolojik mekanizması halen tam olarak anlaşılmamıştır. Obezite ile ilişkili nefropati (ORG) morfolojik olarak fokal segmental glomeruloskleroz veya glomerulomegali şeklinde görölmektedir (191,192 ).

Ig A nefropatisi, ürat nefropatisi ve diyabetik nefropati ORG'ye eşlik edebilir. ORG olgularının klinik özelliği renal yetmezliğe eşlik eden nefrotik düzeylere de erişebilen proteinüri olarak görölmektedir (222). Kambhan ve arkadaşlarının ORG çalışmasında %48 olguda nefrotik düzeyde proteinüri, sadece %5,6 olguda nefrotik sendrom saptanmıştır (181). Bu proteinüri böbreklerde yangı kaskadını uyarıp glomeruloskleroz ve son dönem böbrek yetmezliği geliştirecek renal hastalığı kapsar. ORG' nin erken evrede saptanması ve yönetimi önemlidir. ORG ayaksız uzantıların orta derecede kaybı, podosit yoğunluğunun ve sayısının azalması, glomerüler hipertofinin yanı sıra, hafif glomerüler hiperselülarite, mezengial bölgede hafif artış ve genişleme, glomerüler membranda kalınlaşma ve bunların zamanla FSGS'ye yol açması olarak tanımlanmıştır (222). ORG' yi FSGS den ayıran özellikler ise, daha az nefrotik sendrom görölmesi, daha yüksek serum albümin düzeyi, daha düşük serum kolesterol seviyesi, daha iyi gidiş, yavaş ilerleyen proteinüri, minimal ödem ve çok nadir makroskobik hematüri görölmesidir. Böbrek

biyopsilerinde gözlenen glomerülomegali obezite ile ilişkili FSGS de glomerül çapı, idiopatik olarak görülen FSGS' nin glomerüler çapından çok daha büyüktür (218).

### **1.8.2.Org Patofizyoloji**

ORG'deki renal yetmezlik fizyopatolojisinde, insülin direnci, değişmiş böbrek hemodinamisi, glomerüler hiperfiltrasyon, böbrek endotel disfonksiyonu, renin-anjiotensin sistemi aktivasyonu (RAAS), oksidatif stres, lipotoksisite, yangısal sitokinlerin, adipokinlerin ve büyüme faktörlerinin anormal salgılanması yer almaktadır (219).

#### **1.8.2.1.Hiperfiltrasyon**

Glomerular hiperfiltrasyon erken diyabetik nefropatinin karakteristik özelliklerindedir. (179). Hipertansiyon ve düşük HDL'nin glomerüler hiperfiltrasyonu daha fazla arttırdığı saptanmıştır (193). GFH ve renal kan akımının artışı obez bireylerde artış gösterdiğini gösteren başka çalışmalar da bildirilmiştir (222). Glomerüler hiperfiltrasyonun afferent arteriyollerde vazodilatasyon ve efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon sonucu gerçekleştiği kabul edilmektedir (194, 195). Vazodilatasyonun insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, prostaglandin, bradikinin, nitrik oksit (NO) ve atriyal natriüretik peptit etkileri ve vazokonstrüksiyonun tromboksan A2 etkisiyle olduğunu gösteren çalışmalar vardır (195, 196). Ayrıca, insülin direnci ve hiperinsülinemi RAAS aktivasyonuna neden olur.RAAS aktivasyonu afferent arteriol dilatasyonundan ve GFH artışından sorumlu tutulmaktadır (196).

#### **1.8.2.2. Renal Endotelial Disfonksiyon**

Endotel renal vasküler fonksiyonlarda önemli rolü olan karmaşık bir dokudur. MS bileşenleri ve özellikle insülin direnci endotel fonksiyonu bozarak etki göstermektedir (197). Sağlıklı bireylerde insülin endotelden NO salınımı uyararak ve endotelial vazodilatasyon yapar (197,198). Obezite, Tip-2 DM ve gibi insülin direnci görülen durumlarda, hipertansiyonda endotele bağımlı vazodilatasyon ciddi olarak etkilenir (199, 200,201). Erken diyabetik nefropati NO düzeyindeki artış ve glomeruler hiperfiltrasyon ile ilişkili iken, hipertansiyon ile ilişkili nefropatide NO üretimi azalır, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu görülür (202). İnsulin etkisiyle renal vasküler endotelden ve mezangial hücrelerden salgılanan endotelin-1 düzeyindeki artış ile artan renal



vazokonstrüksiyon sonucu GFH azalır, mezengial hücre proliferasyonu ve su-sodyum retansiyonu artar (202).

### **1.8.2.3.Oksidatif Stres**

Adipositlerdeki oksidatif stres obezitede gözlenen düşük dereceli proinflamasyondan sorumludur (222). İnsülin direnci ve hiperinsülinemide, evre 3-4 kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ve bazı deneysel hayvan modellerinde görülen renal oksidatif stres varlığı sonunda böbrek hasarının kaçınılmaz olduğu görülmüştür (203).

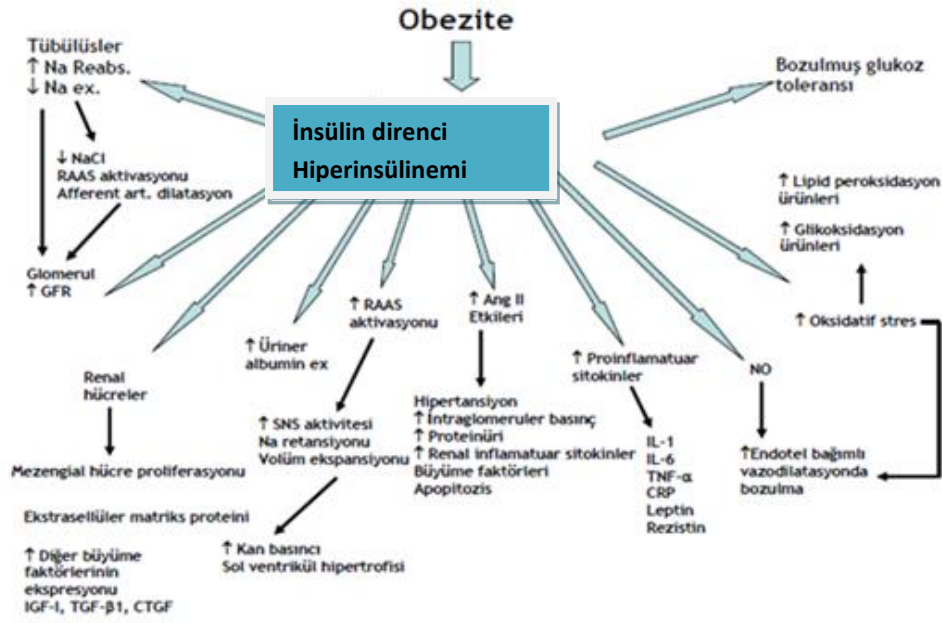
Oksidatif hasar vücut kitle indeksi ve vücut yağ yüzdesi ile ilişkilidir (105-108). Obezite ile ilişkili oksidatif stresin olası mekanizması mitokondrial oksijen kullanımının artmasına bağlı olarak bildirilmektedir. Oksidatif stres proinflamuar sitokinlerin ortaya çıkışını artırır. Oksidatif stres sonucunda oluşan reaktif oksijen molekülleri (ROS ) böbrek hasarında önemli rol oynamaktadır. ROS yüksek reaktif yapıda moleküllerdir. Bu okside lipitler ve proteinler hücrel yaralanmaya neden olup glomerüler ve tübüler böbrek hasarı yapıp proteinüriyi teşvik eder (128). ROS' lar redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive ederek proinflaamtuar sitokin ve adezyon molekülü salınmasını (TNF-alfa, IL-6, IL-4, IL-1  $\beta$ , bağ dokusu büyüme faktörleri, IGF-1, PDGF, VCAM-1 gibi büyüme faktörleri) ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi artırır (222). ROS ayrıca anjiotensin II sentezini uyarır. Anjiotensin II, TNF- $\alpha$  ve plazminojen aktifleştirici inhibitörü-1 (PAI-1) arttırarak glomerüler fibrozisin artmasına neden olur (203).

Aşırı yağ birikimi NADPH oksidaz aktivitesini uyararak ROS üretimine katkıda bulunur. ROS' ta NADPH oksidaz üretimini arttırdığı için ROS-NADPH oksidaz kısır döngüsü oluşur. ROS NADPH yolu aracılığıyla PAI-1, IL-6, MCP-1 ekspresyonu artırır. Biriken yağdan artan ROS üretiminin arttırdığı MCP-1 sekresyonu sonucunda adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu olmasıyla kronik yangı gelişir. Yine obeziteye bağlı insülin direnci sonucunda yüksek glikoz ve serbest yağ asit artışı, renal endotelial hücrelerdeki mitokondriyal ROS aktivasyonu sonucu artan ROS nedeniyle NO yapımının azalması ve glikolizasyon ürünlerinin oluşumunun artması ile doku hasarı daha da artar. ROS LDL kolesterol yapımını artırır. LDL kolesterol, renal mezengial hücrelerde birikir ve köpük hücre oluşumuna yol açar. LDL kolesterol ayrıca endotel hasarını ve yangısal yanıtı artırır, vazodilatasyonu bozar ve makrofajları aktive eder ve bu etkilerle renal hasarı artırır (203).

#### 1.8.2.4.İnsülin Direncinin Böbrek Etkisi

MS komponentleri arasında insülin direnci ve hiperinsülinemi kronik renal yetmezlikle ilişkili en önemli risk faktörü olarak kabul edilir (204,205). Obezitede yağ dokusundan salınan adiponektin azalır, resistin ve leptin seviyeleri artar. Artmış adipokinler (yağ dokusundan salgılanan sitokin ve sitokin benzeri maddeler) doğrudan insülin direncini artırır (206). Obeziteye bağlı gelişen insülin direnci hipertansiyon, dislipidemi, KC yağlanması ve böbrek yetmezliği oluşmasına sebep olmaktadır (146).

Obezite ile ilişkili insülin direnci ve hiperinsülineminin lokal yangı yoluyla böbreği etkileyerek kronik böbrek yetmezliğine gidişi artırdığı bildirilmiştir. İnsülin TGF- $\beta$  üretimini artırır. Artan TGF- $\beta$  mezanjial hücreleri ve proksimal tüp epitel hücrelerini uyararak Tip-IV kollajen üretimini artırır. İnsülin düzeyindeki artışın IGF-1 yoluyla bağ dokusu proteini (CTGF) artışını sağlayarak renal fibrozisi artırdığı görülmüştür. Buna ek olarak, IGF-1 etkisiyle matriks metalloproteinaz-2 aktivitesinin azalması hücre dışı matriks genişlemesine yol açarak renal fibrozisin artmasına sebep olur (207). İnsülin bu etkilerinin sonucunda ekstraselüler matriks üretimini artırıp glomerüler hipertrofi ve glomeruloskleroza neden olur (222). Ayrıca insülin direncinin sistemik yangı, endotelial fonksiyon bozukluğu, erken ateroskleroz ve bozulmuş fibrinoliz ile ilişkisi olduğu görülmüştür. İnsülin direnci olan çocukların büyük kısmında endotel fonksiyon bozukluğunun kandaki göstergelerinin yüksek değerlerde ve antiaterojenik özellikleri olan adiponektin seviyeleri düşük seviyelerde tespit edilmiştir. İnsülin direnci norepinefrin kaynaklı efferent arteriolar daralmayı azaltarak transkapiller basınç farkını , hidrostatik basıncı ve hiperfiltrasyonu artırır (222). Şekil 6' da obeziteye bağlı insülin direnci ve hiperinsülineminin etkileri özetlenmiştir (223).



Şekil 6. Obeziteye bağlı insülin direnci ve hiperinsülineminin etkileri (223)

#### 1.8.2.5. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) Aktivasyonu

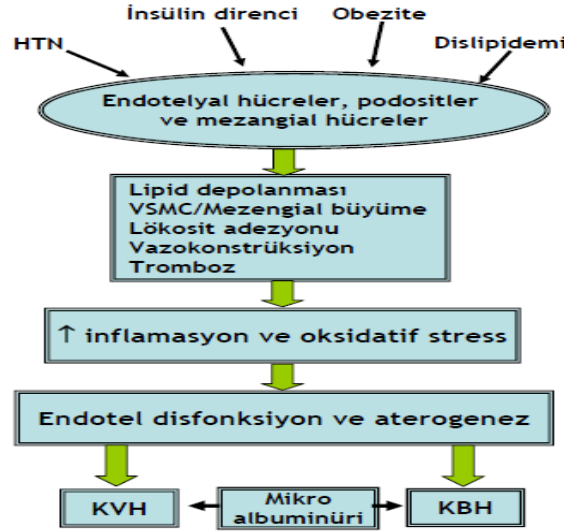
RAAS bileşenlerini ana kaynağı adipoz dokudur. Genişleyen adipoz doku anjiyotensin 2 üretir. Yükselen anjiyotensin 2 etkisi ile afferent arteriyoller dilatasyon, proksimal tuz reabsorpsiyonu ve efferent renal vazokonstriksiyon oluşur. Bu etkilerin sonucunda GFH artar ve daha sonra glomeruloskleroza gidiş başlar (222).

İnsülin hepatik anjiyotensinojen üretimini artırarak anjiyotensin II düzeyini artırır. İnsülin aynı zamanda renal mezengial hücrelerden anjiyotensin-2 salınımının da artmasına neden olur. Anjiyotensin II renal fibrozisi artırıcı etkisinin yanında insülin etkisiyle dokulara glukoz transportu için gerekli olan fosfoinozitol kinaz-3 aktivasyonunu inhibe ederek insülin direncinin artmasına katkıda bulunur (208).

#### 1.8.2.6. Mikroalbuminüri

Mikroalbuminüri (MA), 24 saatlik idrarda albumin atılımının 30 mg/gün üzerinde olması olarak tanımlanır (209). Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin ilk bulgusudur. Böbrek hastalığının ilerlemesinin bir göstergesi olmasının yanında ve kardiovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. MS'in tüm

bileşenleri MA için risk faktörü olarak kabul edilir (207, 209.) İnsulin direnci ve hiperinsülineminin MA için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Mikroalbuminürinin patofizyolojisinde glomerüler hiperfiltrasyon, bazal membran anormallikleri, glomerüler hipertrofi, hiperlipidemi ve vazoaaktif fibrojenik faktörlerin sentezindeki artış yer almaktadır (209). Endotel hücreleri ve glomerüler bazal membranda yer alan heparan sülfatların tükenmesi MA için temel faktörlerden biridir. ACE inhibitörlerin kullanımı MA'yı azaltarak renal ve vasküler komplikasyonların oluşumunu önler (207). Şekil 7'de metabolik sendrom komponentlerinin mikroalbuminüri yapma mekanizması özetlenmiştir.

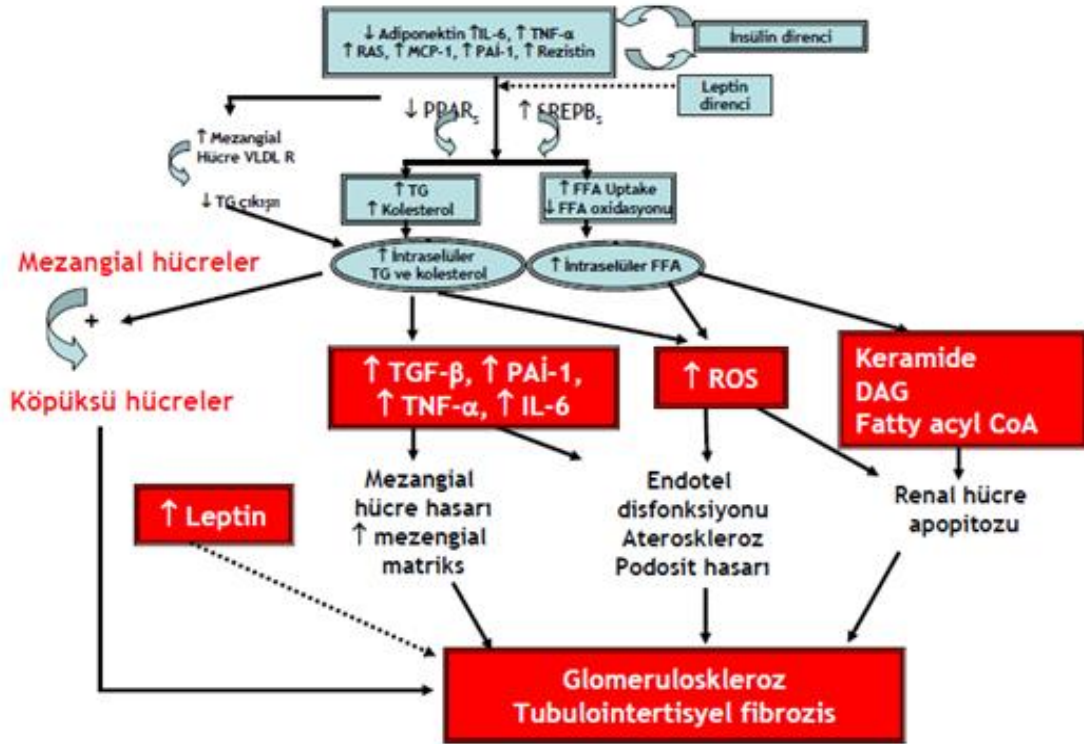


**Şekil 7.** Metabolik sendrom komponentlerinin mikroalbuminüri yapma mekanizması

### 1.8.2.7. Ekstrasellüler Matriks Genişlemesi

İnsulin direncine bağlı olarak artan glikoz düzeyi ve glikasyon ürünleri ekstrasellüler matriks proteinlerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını artırarak bazal membran kalınlaşmasına ve glomeruloskleroza yol açmasına neden olur. Renal proliferatif etkilerine ek olarak insulin, mezangiyal TGF- $\beta$  üretimini artırarak renal fibrozise sebep olur. İnsulin ayrıca proksimal tübül epitel hücrelerinden TGF- $\beta$ 1 üretimini artırarak tip IV kollajen artışına yol açarak ekstrasellüler matriks genişlemesine neden olur. IGF-1 metalloproteinaz-2 aktivitesini azaltarak ekstrasellüler matriks yıkımını azaltır. PAI -1 insülin direnciyle ilişkili bir diğer faktör olup fibrozisi artırarak renal hasara yol

açmaktadır. Renal hastalıklarda artan anjiotensin-2, TGF- $\beta$ 1 ve PAI-1 sentezini uyararak etki gösterir. PAI-1 tarafından plazminojen aktivasyonu inhibisyonu ve yeterli plazmin üretiminin olmaması plazmin aracılı ekstrasellüler matriksin yıkımını azaltır ve bunun sonucunda renal fibrozis artmaktadır (207). Tübülointertisyel fibrozis ve glomeruloskleroz oluşum mekанизması şekilde 8’de özetlenmiştir (225).



Şekil 8. Obezite ile tubulointertisyel fibrozis ve glomeruloskleroz ilişkisi (225).

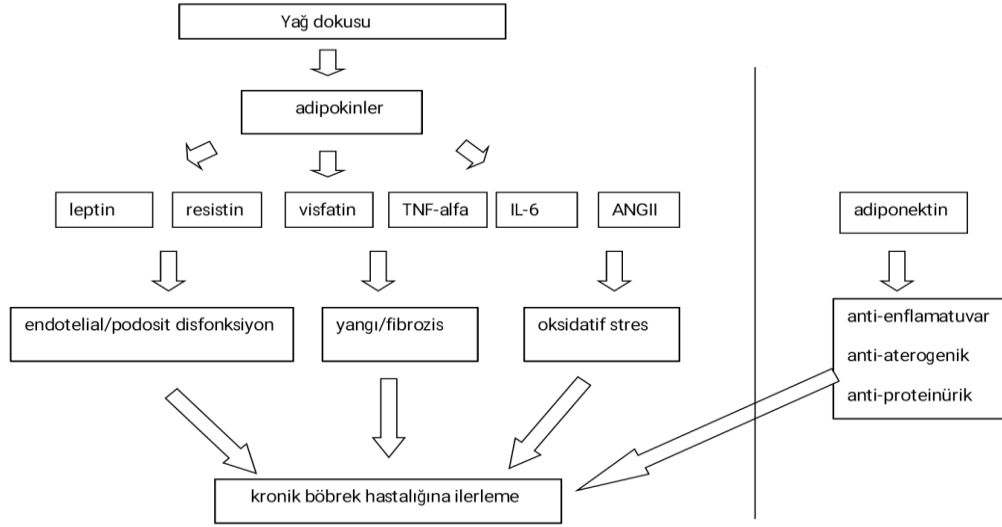
#### 1.8.2.8.Lipotoksisite

Adipoz doku yalnız yağ depolama ve lipidlerin mobilize olduğu bir organ değil, içinde IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar moleküllerin bulunduğu, çok sayıda sitokin salgılayan, vücudun en büyük endokrin organı olarak öne sürülmüştür (50,67). Adipokinler lipotoksisite ve yangıya yol açar. Yağ hücrelerinden salınan ürünler ve fonksiyonları tablo VII’de özetlenmiştir (214).

**Tablo VII.** Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları (214)

<b>Leptin</b>	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir
<b>Rezistin</b>	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir
<b>TNF-<math>\beta</math> (tümör nekrozis faktör- <math>\beta</math>)</b>	İnsülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur
<b>Adiponektin</b>	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur
<b>IL-6 (İnterlökin-6)</b>	Vücut savunmasında, glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır
<b>PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör-1)</b>	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür
<b>TGF <math>\beta</math> (Transforming growthfaktör-<math>\beta</math>)</b>	Proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozis gibi biyolojik cevapları düzenler
<b>Anjiotensinojen</b>	Kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II'nin öncül maddesidir
<b>ASP (Acylation stimulating protein)</b>	Trigliserit sentez hızını artırır
<b>IGF-I (İnsülin benzeri büyüme faktörü)</b>	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder
<b>PGI2 ve PGF2a (Prostoglandin I2 ve prostoglandin F2a )</b>	Yangı, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır
<b>MIF (Makrofaj inhibitör faktör)</b>	Yangı öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır

Hiperlipidemi mezengial hücreler üzerinde düşük yoğunlukta lipoprotein reseptörlerinin takılmasını içeren mekanizmalar aracılığıyla böbrekte trigliserit ve kolesterol toplanmasına yol açıp glomerüloskleroza teşvik edebilir. Ayrıca hiperlipidemi direkt podosit toksisitesi, oksidatif hücre hasarı, makrofaj kemotaksisi yaparak depolanmasına ve böbrekte fibrozis oluşumuna neden olur (222). Adipoz dokunun lipotoksiste sonucu progresif renal hastalığa yol açma mekanizması şekil 9'da verilmiştir (226).



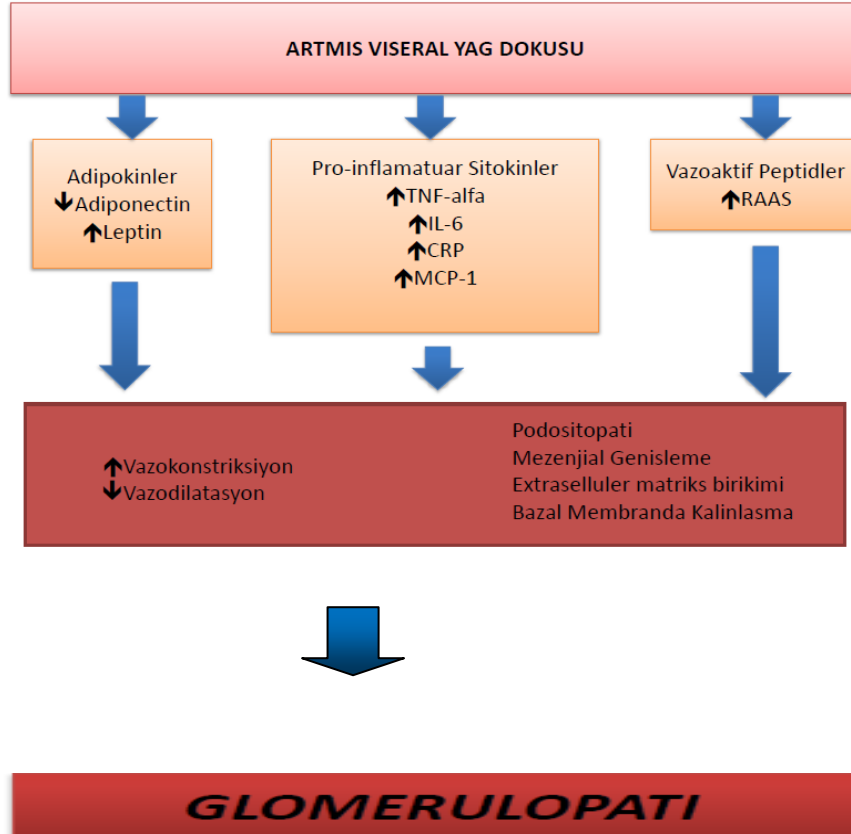
**Şekil 9.** Lipotoksisite ve ilerleyici böbrek hastalığı etki mekanizması (226)

### 1.8.2.9. Yangısal Yanıt

Obezitede düşük dereceli kronik bir yangısal süreç vardır. Bu süreçteki yangının ve yangısal mediatör salınımının obezitenin gelişimiyle ilk etkilenen hücreler olan adipositlerin genişlemesiyle kendi başlarına başlatıldığı düşünülmektedir (210). Ancak yeni ortaya çıkan verilere göre, obezitede hücre organellerinden endoplazmik retikulum tarafından yangısal yolların aktivasyonunun başlatıldığı gösterilmiş ve endoplazmik retikulum stresinin obezitedeki yangı ve insülin direncindeki asıl başlatıcı faktör olduğu bulunmuştur (213).

Visseral obezitede genişlemiş olan adipositler ve bu adipositlere infiltre olan makrofajlardan salınan TNF- alfa, İL -6, İL-8, IL1- $\beta$ , CRP, monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), PAI-1, MIF gibi sitokinler salınarak obezitede düşük seviyede kronik yangısal hasara neden sebep olur (222). Bu kronik düşük dereceli yangı, obezite ile ilişkili insülin direncinin, hipergliseminin, hiperlipideminin, glomerülopatinin ana sebebidir (210,222). Ayrıca obezitede leptin, vaspin, resistin gibi adipokinler ve CRP artarken, antiinflamatuvar sitokin olan İL-10 ve antiinflamatuvar bir protein olan adiponektin konsantrasyonları azalır (222). Viseral obezlerde gözlenen azalmış adiponektin seviyeleri bu hastaların aterojenik ve metabolik risk faktör profilinden sorumlu ana faktörlerden

biridir. Obezitede artan visseral adipokinlerin glomerülopatiye yol açması şekil 10’ da özetlenmiştir (227). Bu adipokinlerden ORG oluşumuna katkıda bulunan başlıca adipokinler leptin, adiponektin, rezistin, İL 6, TNF-alfa ve MIF’tr.



Şekil 10. Adipokinlerin glomerulopatiye yol açma mekanizması (227)

#### 1.8.2.9.1. Leptin

Leptin hipotalamusta leptin reseptör obez reseptör B (Ob-Rb) bağlanarak enerji dengesinde düzenleyici olarak hizmet verir. Leptin enerji harcanması ve sıcaklık yükselmesine de neden olur. Adiposit büyüklüğü ve VKİ arttıkça leptin artar. Obezitede dolaşan leptin ve leptin direncinin artışı yaygındır. Obezite ile indüklenen leptin direnci böbrek, karaciğer, miyokard ve damarlar dahil olmak üzere bir çok dokuya zarar verir. Leptin böbrek mezengial hücre ve endotelial hücre reseptörlerine bağlanarak böbrek hastalığının gelişimine yol açar. Glomerüler endotelial hücrelerde leptin hücresel proliferasyona, TGF- $\beta$  1 sentezinin artışına ve tip 4 kollajen üretimine neden olur. Leptin glomerüler , endotelial ve mezengial hücreler arasında TGF- $\beta$  yolu aktivasyonu yaparak





### **1.8.2.9.3. Rezistin**

Resistinle ilişkili olarak artan CRP ve beyaz kan hücreleri, resistinin obezite ile ilişkili yangının bileşeni olduğunu gösterir. Resistin IL-6 ve TNF alfa'yı artırır. Resistin ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin sentezini de artırarak obezite ilişkili hastalıklarda rol alır (222).

### **1.8.3.9.4.TNF -alfa**

TNF-alfa proinflamatuvar bir sitokindir. Dominat olarak adipoz dokuya infiltre olan makrofajlar tarafından üretilir ve aynı zamanda böbrek tarafından üretilir. Anjiyotensin 2, glikolizasyon son ürünleri ve oksitlenmiş düşük yoğunluktaki lipoproteinler inflamatuvar hasarı başlatmak için böbrek hücrelerinden TNF-alfa sentezini artırabilir. TNF-alfa insan adipoz dokusunda, plazminojen aktivator inhibitör (PAI)-1 ekspresyonunu artırır ve plazma PAI-1'in obez kişilerdeki seviyesi, fibrinolizinin azalmasından, hücre dışı matriks bileşeninin artıp böbrekte fibrozis ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişten sorumludur. TNF-alfa böbrek mezengial hücrelerinde makrofaj kemooatraktan protein (MCP) -1 ekspresyonunu indükler. MCP-1 ise glomerüldeki monositlerin asker toplanmasında anahtar rol alır (222). TNF- $\alpha$  artışı ayrıca reaktif oksijen türlerini artırarak (ROS) proksimal renal tübül hasarlanmalara neden olur (215).

### **1.8.2.9.5.İL-6**

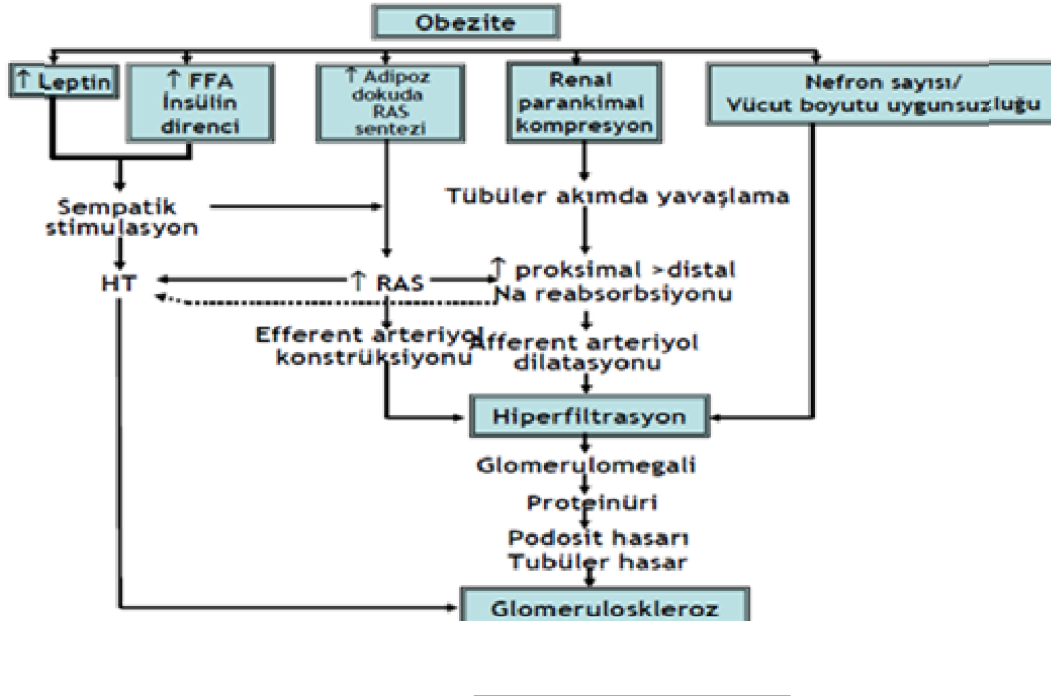
İL-6 diğer önemli yangısal mediatör olan adipoz dokudan ya da lokal olarak böbrekten salınır. Yapılan çalışmalar VKİ ile IL-6 konsantrasyonları arasında pozitif ilişki göstermiştir. Çalışmalar ayrıca İL-6 seviyesinin böbrek hastalığı gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif stres ve adezyon molekül sentezini, iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu yangıyı teşvik eder. İL-6 aterosklerozda önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca CRP sentezini uyarır. İL-6 böbrek hastalıklarında önemli yangısal moleküldür (222).

### 1.8.2.9.6. Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF)

MIF T lenfositlerden izole edilen bir bağışıklık faktörü olup makrofajların rastgele göçünü inhibe eder. Daha sonra yapılan başka çalışmalar MIF'in proinflamatuvar sitokin olarak hareket ettiğini göstermiştir. MIF böbrek hasarında rol oynamaktadır. MIF ayrıca böbreğe lökosit infiltrasyon ve aktivasyonunu inhibe eder, İL-beta ekspresyonunu ve makrofaj aktivasyonunu azaltır. Bu nedenle MIF yangısal ve immun yanıtın önemli bir aracı maddesidir ve immun aracılı böbrek hasarında önemli bir rol oynar (222).

Tüm bu bilgiler ışığında ORG patofizyolojisi şekil 12'de özetlenmiştir (230).

### Obezite-Böbrek Hastalığı-Patogenezi



Şekil 12. ORG patofizyolojisi (230)

Tüm bu patofizyolojik mekanizmalar sonucunda ORG'de mikroalbüminüri, renal vasküler proliferasyon, mezengial hücre çoğalması, hücre dışı matriks genişlemesi ve fibrozis başta olmak üzere böbrek etkileri görülür. Obezitenin böbreklere etkisi Tablo VIII'de özetlenmiştir (231).

**Tablo VIII.** Obezitenin böbreğe etkileri (231)

<b>Hemodinamik</b>
Artmış efektif plazma akımı
Artmış glomerüler filtrasyon hızı
Artmış glomerüler filtrasyon fraksiyonu
Albuminüri
<b>Yapısal</b>
Böbrek büyüklüğünde artış
Glomerüler yüzey alanında artış
Mezengial genişleme
Podosit hasarı
<b>Patolojik</b>
Glomerülomegali
Glomerüloskleroz
Obezite ile ilişkili glomerülopati
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>
Böbrek hasarı başlatma
Böbrek yetmezliğinde ilerleme
Proteinüri
<b>Diğer</b>
Renal karsinom
Nefrolitiazis

### **1.8.3. Obeziteye Bağlı Böbrek Hasarında Böbrek Usg'nun Önemi**

Obez çocukların böbrek etkilenmesini araştıran daha önceki çalışmalarda obez çocukların böbrek hacim ve boyutunun obez olmayan olgulara göre küçük mü ya da büyük mü olduğu konusuna pek değinilmediği görülmektedir. Böbrek boyutları hakkında noninvaziv olarak renal USG ile (uzunluk, kalınlık, en), hacim, parankim kalınlığı ve pelvis anteroposterior (AP) çapının ölçülmesi ile fikir sahibi olabiliriz. Bu konuda,

Rosenbaum ve arkadaşlarının (233) yaptığı ‘çocukların normal böbrek uzunlukları’ çalışmasından yararlanılabilir. Yine böbrek hacim hesaplanmasında elipsoid formül kullanılarak (böbrek hacmi =uzunluk x kalınlık x en x 0,5233) non invaziv bir yöntemle böbrek hacimleri ölçülebilir. Böbrek USG ile non invaziv hacim ölçümleri için Oswald ve arkadaşlarının (234) yaptığı normal çocukların böbrek hacimlerinin hesaplandığı eğriler kullanılabilir.

## 2. GEREÇ-YÖNTEM

### 2.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışma ile obez çocuklarda böbrek etkilenmesinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniklerine bir yıl içinde başvuran yaşları 6-18 yaş arasında değişen obez olgularda böbrek etkilenmesini araştırmak amacıyla kesitsel ve klinik araştırma olarak yürütülmüştür. Çalışmamızın örnek evrenini belirlemek için ADÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapılan power analiz sonucunda ADÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran yaşları 6-18 yıl aralığında Vücut Kitle İndeksi (VKİ)  $\geq 95$  persentil olan obez 44 olgunun hasta grubu olarak çalışmaya alınması planlanmıştır. Aynı power analiz sonucuna göre, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı 44 olgunun da kontrol grubu olarak seçilmesi planlanmıştır.

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi ADÜBAP Proje No:TPF-15006 no'lu proje ile desteklendi (Ek-1). Etik kurul onayı alındı (Ek-2).

Projenin kabul edilmesinden itibaren bir yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran yaşları 6-18 yıl aralığında VKİ $\geq 95$  persentil olan, başka akut ve kronik bir hastalığı saptanmayan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden tüm obez kız ve erkek çocuklar içinden poliklinik geliş sırasına göre rastgele seçilen 44 obez olgu ile çalışma grubu oluşturuldu. Projenin kabul edilmesinden itibaren bir yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan sekonder hipertansiyon, diyabet, sendromik bulgu, herhangi bir akut veya kronik hastalık, nörometabolik hastalık ve gelişim geriliği olmayan VKİ $< 85$ . persentil olan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı çocuklar içinden poliklinik geliş sırasına göre rastgele seçilen 44 sağlıklı çocuk ile kontrol grubu oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubunun ailelerine bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı (Ek-3). Her iki grubunun boy ve kilo ölçümleri yapıldı, bel ve kalça çevresinin oranları hesaplandı ve kan basınçları ölçüldü.

Çalışmaya alınan bireylerin VKİ'leri ise ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (metre) formülü kullanılarak elde edildi. Türk çocuklarında yapılmış VKİ ve persentil eğrileri referans olarak alındı (Tablo III) (71). VKİ'ye göre 85. persentilin altındaki çocuklar normal kilolu, 85-94. persentil arasındaki çocuklar fazla kilolu ve  $\geq 95$ . persentil olan çocuklar obez olarak değerlendirildi.

## **2.2. Örneklerin Toplanması**

Serumda kreatinin ve sitatin C incelenmesi için bir tüp 2 cc kan örneği rutin biyokimya testlerinde kullanılan jelli, sarı kapaklı tüplere alındı. 88 adet venöz kan örneği 4000 rpmde (1780 g) 7 dakika santrifüj edilip, serumları ependorf tüplerine ayrıldı ve numuneler test edileceği güne kadar -80°C'de saklandı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan spot idrarın bir kısmı santrifüj edildikten sonra idrar mikroskopisi yapıldı. 24 saatlik idrar örneklerinde protein, mikroalbumin, NAG, sodyum ve TGF Beta değerlerini saptamak etmek amacıyla hasta ve kontrol grubundan en geç bir hafta içinde 24 saatlik idrar toplayıp, tarafımıza topladıkları idrar ile başvurmaları istendi. 88 adet 24 saatlik idrar örneği toplandı. Örneklerin volümleri ölçüldükten sonra rutin biyokimya testlerinde kullanılan jelli, sarı kapaklı tüplere 10 ml idrar örnekleri ayrıldı ve numuneler test edileceği güne kadar -80°C'de saklandı.

## **2.3. Biyokimyasal Değerlendirme**

Tüm biyokimyasal parametreler Adnan Menderes Üniversitesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında aynı araştırmacı tarafından çalışıldı. Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı. Protein düzeyi saatte 4 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki, mikroalbumin düzeyi 30mg/dl'nin için değerler yüksek kabul edildi.

### **2.3.1. Serumdaki Analizler**

Kreatinin analizi, Abbott Architect C8000 cihazında kinetik alkalen pikrat yöntemiyle spektrofotometrik olarak yapıldı. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Sistatin C analizi için, çift antikor sandviç yöntemiyle çalışan ELİSA kiti kullanıldı. (BioVendor Human Cystatin C ELISA Cat. No.: RD191009100) Deney sonucu absorbanlar 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### 2.3.2. 24 Saatlik İdrarda Analizler

Mikroalbumin, Abbott Architect C8000 cihazında türbidimetrik/immunosürbidimetrik olarak analizi yapıldı. Sonuçlar mg/gün olarak verildi. Protein analizi, Abbott Architect C8000 cihazında benzetonyum klorür yöntemiyle türbidimetrik olarak ölçüldü. Sonuçlar mg/gün olarak verildi

Sodyum analizi, Abbott Architect C8000 cihazında seyreltilmiş iyon seçici elektrot yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar mmol/gün olarak verildi.

TGF- $\beta$  analizi için, çift antikor sandviç yöntemiyle çalışan ELİSA kiti kullanıldı. (Affymetrix eBioscience Human TGF-beta1 Platinum ELISA Cat.No. BMS249/4) Deney sonucu absorbanslar 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar pg/mL olarak verildi.

NAG analizi için, çift antikor sandviç yöntemiyle çalışan ELİSA kiti kullanıldı. (Elabscience Human NAGase (N-Acetyl Beta-D-Glucosaminidase) ELISA Kit Product ID: E-EL-H0898) Deney sonucu absorbanslar 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### 2.4.Üriner Ultrasonografi

Hasta ve kontrol grubunun böbrek hacimleri ve boyutları hakkında bilgi sahibi olmak için her iki grubun renal USG görüntülemesi, olguların idrar ve serum örnekleri alındıktan en geç bir hafta içinde hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli aynı uzman doktor tarafından Toshiba Aplio 500 marka USG cihazı ile değerlendirildi. Böbrek boyutları (uzunluk, kalınlık, en), hacim, parankim kalınlığı ve pelvis anteroposterior (AP) çapı incelendi. Böbrek hacim hesaplanmasında elipsoid formül kullanıldı (böbrek hacmi=uzunluk x kalınlık x en x 0,5233). Hacim ölçümleri, Oswald ve arkadaşlarının (234) yaptığı normal çocukların böbrek hacimleri ile karşılaştırıldı.

### 2.5.İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı.Verilerin normal dağılıma uygunluğu Lilliefors düzeltmeli Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi



Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Değişkenlerin bir biriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation ve Kendall'stau-btestleri kullanıldı. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki nedenselliği matamatiksel model şeklinde ortaya koyabilmek için Linear Regression analizi Forward stepwise metodu ile test edildi. Kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında ise Linear-by-Linear Association ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Kategorik cevap değişkenin ikili (diatom) diğer açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi Backward metodu ile kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama  $\pm$  std. (standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise s (sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-17 yıl arası değişen, çalışma grubu olarak 44 obez (VKİ  $\geq$  95 persentil), kontrol grubu olarak 44 normal ağırlıklı (VKİ  $<$  85 persentil) olmak üzere toplam 88 olgu alındı. Çalışma ve kontrol grubunda anamnez ve fizik muayene olarak başka bir hastalık bulgusu saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubunda birer olguda yakınma ve fizik muayenede patolojik bulgu olmamasına karşın normalin üstünde serum kreatinini saptanması nedeni ile iki olgu da çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışma grubunu 43 obez hasta (6-17 yaş) ve kontrol grubunu 43 normal ağırlıklı sağlıklı çocuk (6-17 yaş) oluşturdu. Çalışma grubunun 18'i (%41,9) kız, 25'i (%58,1) erkekti, kontrol grubunun 23'ü (%53,5) kız olup 20'si (%46,5) erkekti. Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden fark saptanmadı.

Çalışma grubunun yaş ortalaması  $10,70 \pm 3,09$  yıl ve kontrol grubun da  $11,26 \pm 3,13$  yıl idi. Çalışma grubunun ortalama ağırlığı  $55,88 \pm 22,59$  kg olup olguların %55,8'nin ağırlığı 97 persentilin üzerinde iken, %44,2'nin ağırlığı 51-97 arasındaydı. Çalışma grubunun ortalama boy uzunluğu  $143,53 \pm 18,51$  cm idi. Kontrol grubunun ortalama ağırlığı  $45,33 \pm 15,22$  kg olup olguların %100' ünün (43 kişi) ağırlığı  $<$ 97 persentildi ve ortalama boy uzunluğu  $149,33 \pm 16,48$  cm idi. Çalışma ve kontrol grubunun ağırlık ve boy persentilleri tablo IX'da verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve boy persentilleri açısından fark saptanmadı ( $p > 0,05$ )

**Tablo IX .Ağırlık ve boy persentilleri**

Değişken	Çalışma S(%)	Kontrol S(%)	x <sup>2</sup>	p
<b>Ağırlık Persentilleri</b>			X <sup>2</sup> =40,364	P<0,001
<25	0 (0,0)	3 (7,0)		
26-50	0(0,0)	11(25,6)		
51-75	2 (4,7)	4 (9,3)		
76-97	17 (39,5)	25 (58,1)		
>97	24 (55,8)	0 (0,0)		
<b>Boy Persentilleri</b>				
<3	0 (0,0)	1 (2,3)		
3-25	9 (20,9)	4 (9,3)		
26-50	9 (20,9)	10 (23,3)		
51-75	8 (18,6)	3 (7,0)		
76-97	13 (30,2)	22 (51,2)		
>97	4 (9,3)	3 (7,0)		

Çalışma grubunda bel çevresi ortalaması 86,16±12,18 cm ve kontrol grubunda 71,14±7,31 cm idi. Çalışma grubunun kalça çevresi 89,30±16,18 cm, kontrol grubunda 80,58±7,22 cm idi. Çalışma grubunun bel çevresi persentilleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $\chi^2$ :40,364 p<0,001) saptandı. Tablo X’de her iki grubun bel çevresi persentilleri verilmiştir.

**Tablo X.**Bel çevresi persentilleri

Değişken	Çalışma	Kontrol
	S=(%)	S=(%)
<b>Bel Çevresi Persentil</b>		
<75	0 (0,0)	5(11,6)
76-85	0 (0,0)	6 (14,0)
86-90	0 (0,0)	5 (11,6)
91-95	0(0,0)	7 (16,3)
96-97	1 (2,3)	15 (34,9)
>97	42 (97,7)	5 (11,6)

Çalışma grubun bel kalça oranı 0,97±0,08, kontrol grubunun 0,88 ±0,04 olup, bel kalça oranı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (t=-6,518, p=0,001) bulundu.

VKİ ile bel çevresi arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı bağıntı saptandı (r=0,878, p<0,001). VKİ ile kalça çevresi arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı bağıntı bulundu ( r=0,878, p<0,001). VKİ ile bel kalça oranı arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bağıntı vardı ( r=0,304, p<0,001).

Çalışma ve kontrol grubun bakılan mikroskobik idrar bakısı %100 (n=86) normal bulundu.

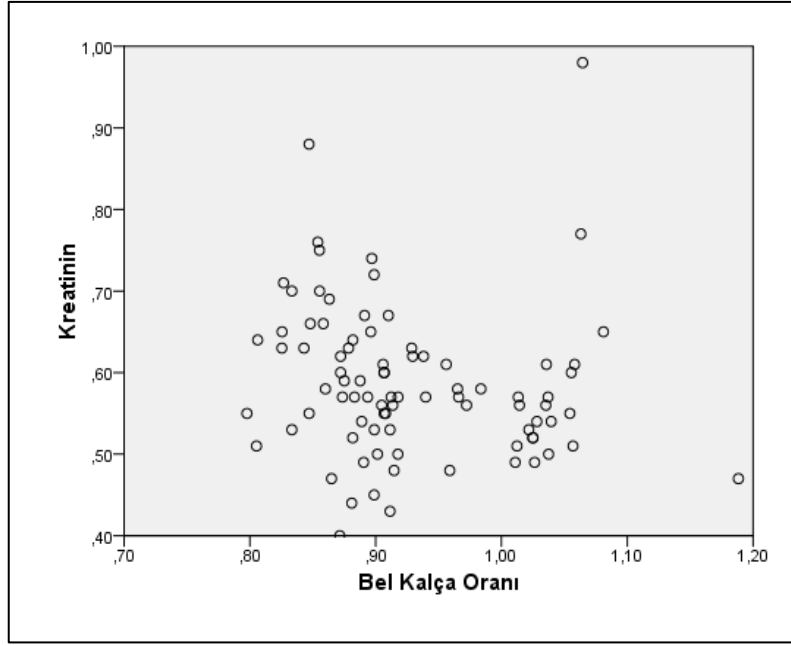
Obez ve kontrol grubunda, böbrek hasarını saptamak için bakılan, serum ve idrar değişkenleri ve her iki grubun istatistiksel karşılaştırmaları tablo XI’de verilmiştir.

**Tablo XI.**Obez ve kontrol grubunun böbrek hasarı göstergeleri

Değişken (Birimi)	Çalışma grubu Ortalama±SS	Çalışma grubu Medyan(Max-Min)	Kontrol grubu Ortalama±SS	Kontrol grubu Medyan(Max-Min)	t/z	p
<b>Kreatin**</b> (mg/dl)	0,58±0,09	0,60(1,0-0,4)	0,60±0,10	0,60(0,9-0,4)	Z=-1,245	0,219
<b>Sistatin C**</b> (ng/ml)	792,45±182,13	785,00(1377,5-453,0)	830,34±188,67	800,34±188,67	t=0,948	0,319
<b>GFH***</b> (ml/dk)	80,02±10,31	81,20(101,0-40,6)	80,97±12,86	82,40(105,7-46,6)	z=-0,428	0,672
<b>Protein*</b> (mg/m <sup>2</sup> /gün)	4,65±2,20	4,20(13,3-0,5)	2,78±1,39	2,60(7,3-0,9)	z=-4,785	<0,001
<b>Mikroalbumin*</b> (mg/gün)	13,28±6,78	12,00(33,0-4,2)	9,35±11,02	6,00(56,0-2,5)	z=-4,353	<0,001
<b>TGF-β*</b> (pg/ml)	538,21±467,05	453,00(1707,7-8,3)	375,56±409,40	258,80(1831,6-8,3)	z=-1,896	0,059
<b>Sodyum*</b> (mmol/gün)	171,63±91,16	150,70(474,0-28,2)	109,56±47,15	99,20(221,9-27,3)	t=-3,966	0,001
<b>NAG*</b> (ng/ml)	22,71±8,15	20,50(41,0-9,6)	21,29±8,03	19,40(42,9-1,5)	t=-0,812	0,423Z

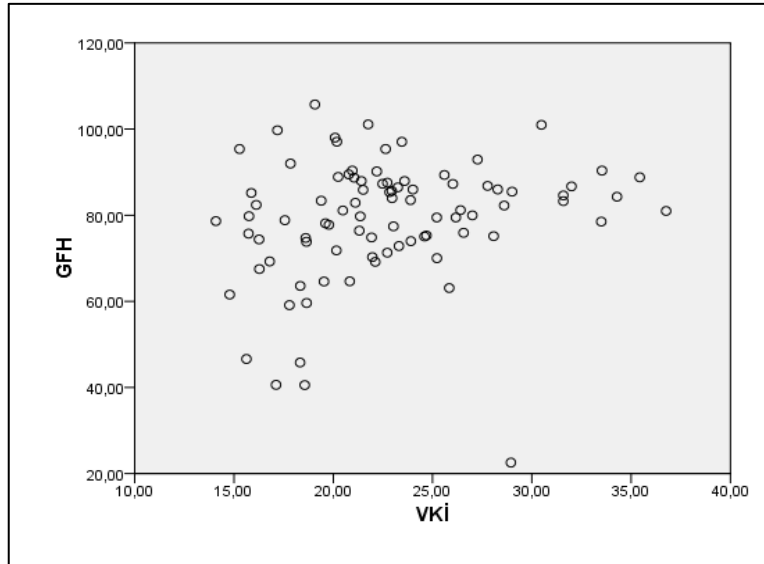
\*24 saatlik idrar örneğinde bakıldı    \*\* serum örneğinde bakıldı    \*\*\*GFH=Çocuğun m<sup>2</sup>'sine göre hesaplandı

Çalışma grubunun serum kreatinin düzeyi ile kontrol grubunun serum kreatinin düzeyi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo XI). Bel kalça oranı ile serum kreatinin düzeyi arasında negatif yönde düşük derecede anlamlı bağlantı (r=-0,262 , p=0,015) bulundu (Şekil 13).



Şekil 13. Çalışma grubunda kreatinin ve bel kalça arasındaki bağıntı

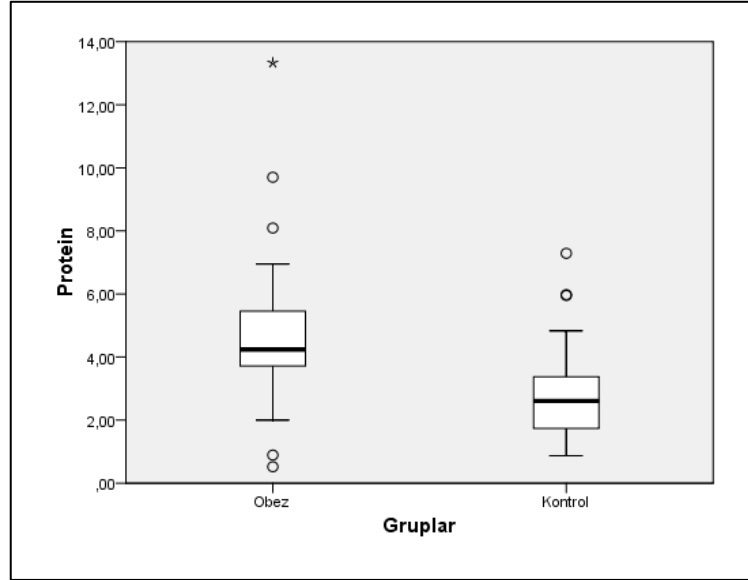
GFH değerlerinde çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo XI). VKİ ile GFH oranı arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,257$ ,  $p<0,017$ ) bulundu (Şekil 14).



Şekil 14. Çalışma grubunda VKİ ve GFH arasındaki bağıntı

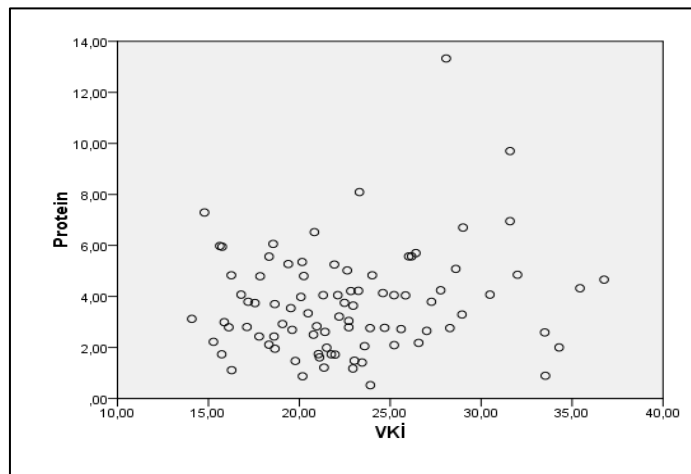
Çalışma grubunun serum sistatin C düzeyi ile kontrol grubunun serum sistatin C düzeyi arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo XI).

Çalışma grubunun idrarda protein düzeyi, kontrol grubunun idrar protein düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo XI, Şekil 15).



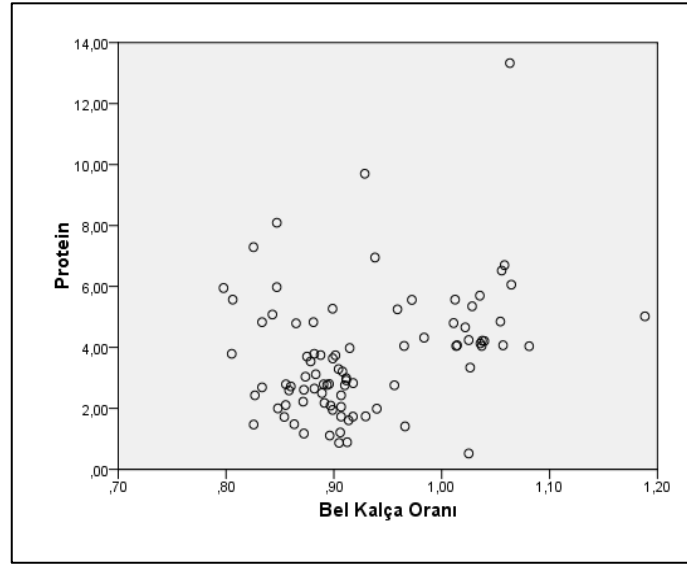
Şekil 15.Çalışma ve kontrol grubunun idrar (24 saatlik) protein düzeyinin karşılaştırılması

VKİ ile idrardaprotein düzeyi arasında anlamlı bağıntı bulunmadı ( $r=0,100$ ,  $p=0,361$ ) (Şekil 16)



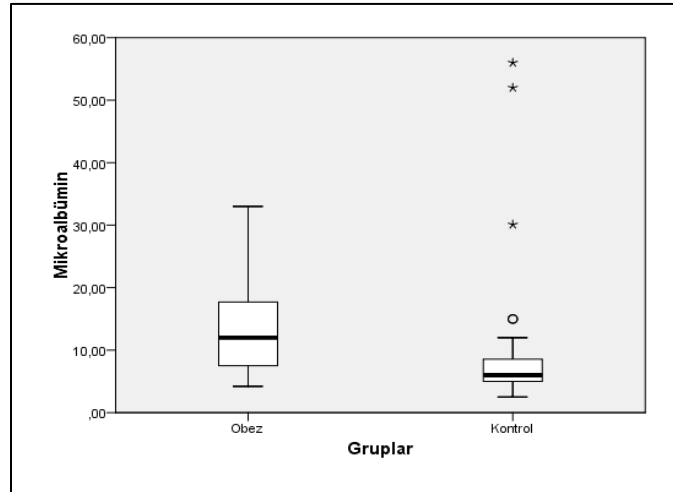
Şekil 16. Çalışma grubunda VKİ ve idrar (24 saatlik) proteini ilişkisi

Bel kalça oranı ile idrarda protein düzeyi arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı bağıntı ( $r=-0,272$ ,  $p=0,011$ ) bulundu (Şekil 17).



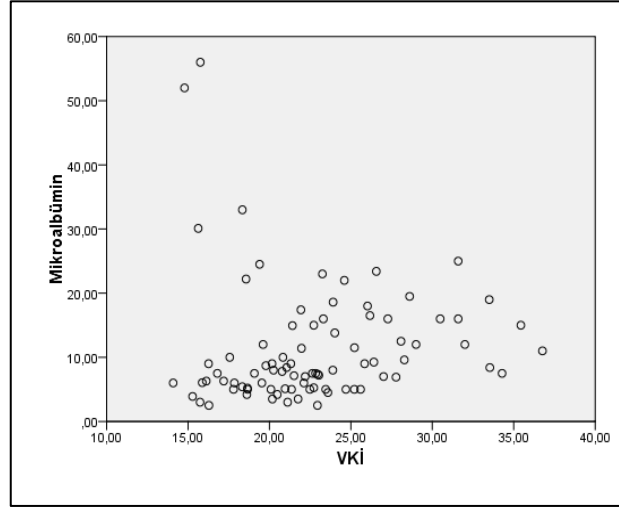
Şekil 17. Çalışma grubunda bel kalça oranı ve 24 saatlik idrar proteini arasındaki bağıntı

Çalışma grubunun idrarda (24 saatlik) mikroalbümin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( Tablo XI, Şekil 18).



Şekil 18. Çalışma ve kontrol grubunun idrar (24 saatlik) mikroalbümin düzeyinin karşılaştırılması

VKİ ile idrarda mikroalbümin düzeyi arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı bağıntı ( $r=-0,290$  ,  $p=0,007$ ) bulundu (Şekil 19).



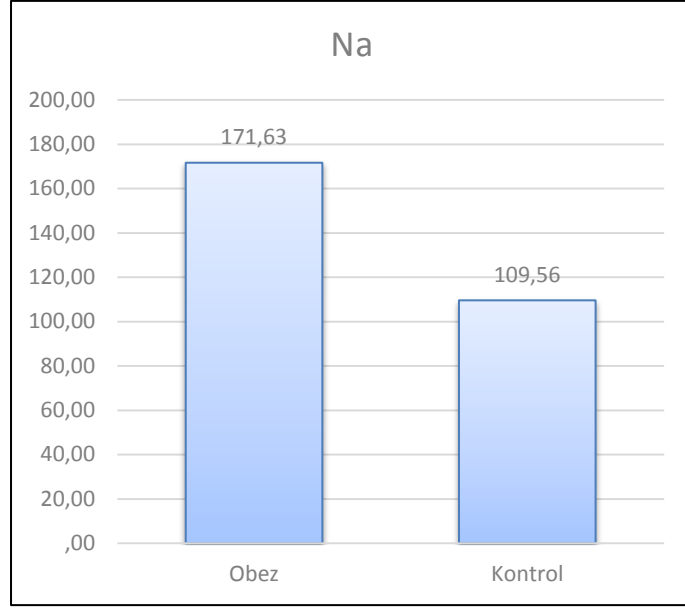
**Şekil 19.** Çalışma grubunda VKİ ve 24 saatlik idrar mikroalbümini arasındaki bağıntı

Çalışma grubunun idrar TGF- $\beta$  düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo XI).

Çalışma grubunun idrarda NAG düzeyi ile kontrol grubunun idrar NAG düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo XI) .

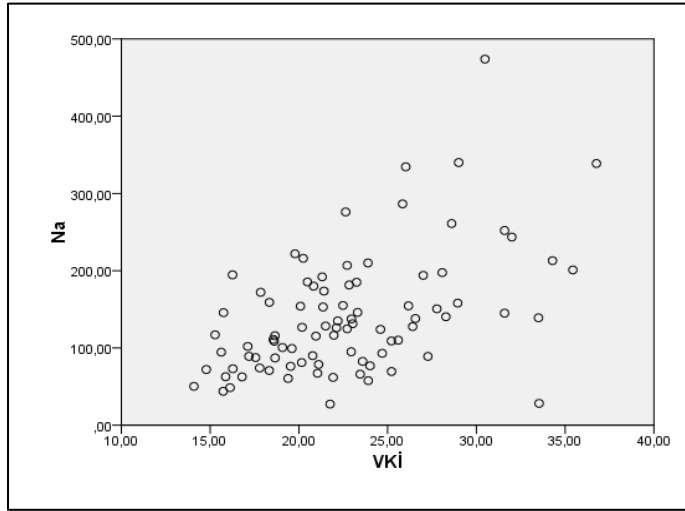
Çalışma grubunda idrar Na atılım düzeyi, kontrol grubunun idrar Na atılım düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $t:-3,966$   $p=0,001$ ) saptandı (Tablo XI, Şekil 20) .





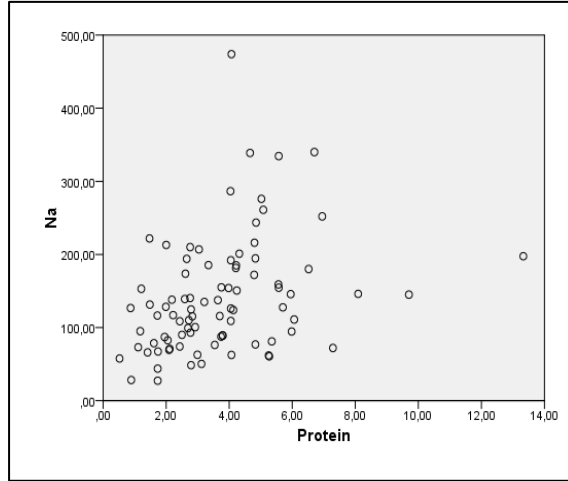
**Şekil 20.** Çalışma ve kontrol grubunun idrar (24 saatlik) sodyum düzeyinin karşılaştırılması

İdrar Na atılımı ile vücut kitle indeksi arasında orta derecede pozitif bağlantı ( $r=0,455$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 21)



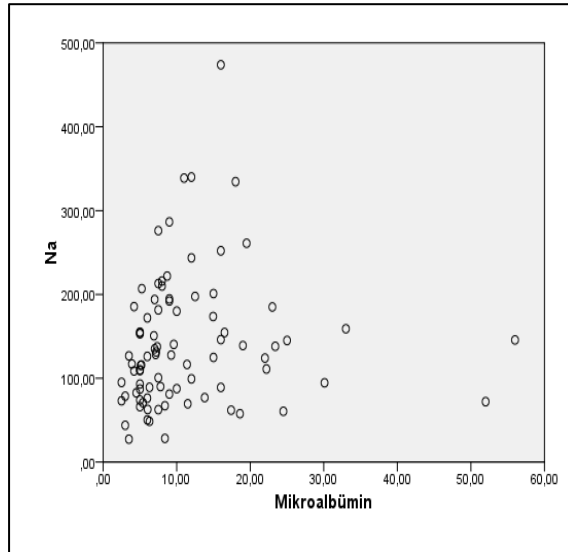
**Şekil 21.** Çalışma grubunda VKİ ile sodyum arasındaki bağlantı

İdrar Na atılımı ile idrar proteini arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı bağlantı ( $r=0,282$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 22).



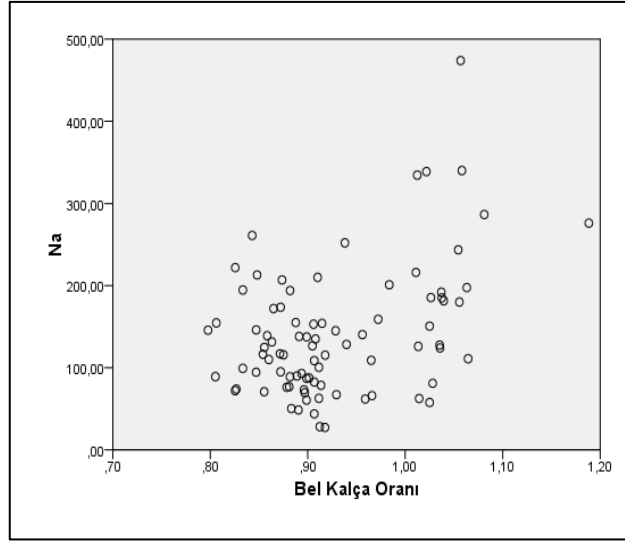
**Şekil 22.** Çalışma grubunda idrar (24 saatlik) protein ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

İdrar Na atılımı ile idrar mikroalbümini arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,185$ ,  $p=0,012$ ) bulundu (Şekil 23).



**Şekil 23.** Çalışma grubunda idrar (24 saatlik) mikroalbümin ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

Bel kalça oranı ile 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı bağıntı ( $r=-0,227$ ,  $p=0,036$ ) bulundu. (Şekil 24)

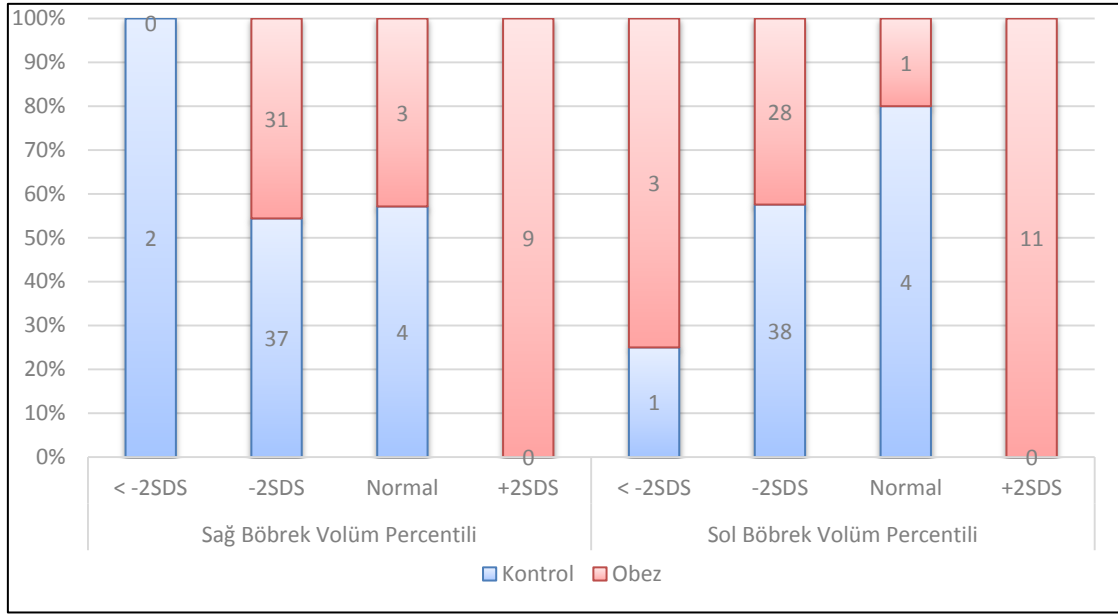


**Şekil 24.** Çalışma grubunda bel kalça oranı ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol böbrek hacim persentilleri tablo XII ve şekil 25’ de verilmiştir. Çalışma grubun sağ böbrek hacim persentilleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo XII, Şekil 25). Çalışma grubunun sol böbrek hacim persentilleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo XII, Şekil 25).

**TabloXII.** Sağ ve sol böbrek hacim persentilleri

Değişken	Obez Sayı(%)	Kontrol Sayı(%)	$\chi^2$	p
<b>Sağ böbrek volümü persentili</b>			$X^2=9,184$	0,003
< -2SDS	0 (0,0)	2(4,7)		
-2SDS	31 (72,1)	37(86,0)		
Normal	3 (7,0)	4(9,3)		
+2SDS	9 (20,9)	0(0,0)		
<b>Sol böbrek volümü persentili</b>			$X^2=6,097$	0,018
< -2SDS	3 (7,0)	1(2,3)		
-2SDS	28 (65,1)	38(88,4)		
Normal	1 (2,3)	4(9,3)		
+2SDS	11 (25,6)	0(0,0)		



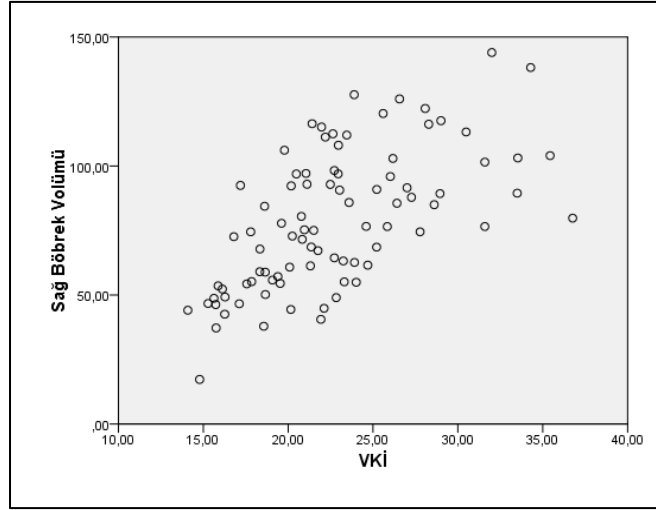
**Şekil 25.** Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol böbrek hacimlerinin karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol grubunda sağ ve sol böbrek hacim ortalamalarının her iki grupta istatistiksel karşılaştırmaları tablo XIII’de verilmiştir.

**Tablo XIII.** Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol böbrek hacim göstergeleri

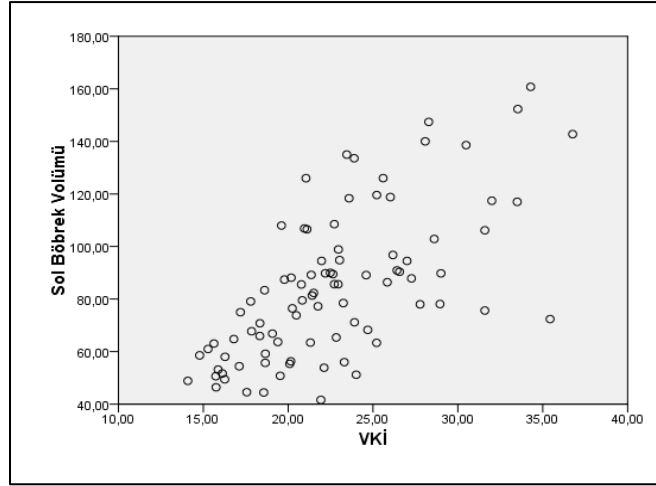
Değişken (Birimi)	Çalışma grubu Ortalama±SS	Çalışma grubu Medyan(Max-Min)	Kontrol grubu Ortalama±SS	Kontrol grubu Medyan(Max-Min)	t	p
<b>Sağ böbrek hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	84,47±27,24	79,8(144,0-37,9)	73,80±25,39	74,5(127,7-17,3)	t=-1,880	0,059
<b>Sol böbrek hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	89,60±30,65	86,4(160,8-41,6)	79,96±25,04	81,3(135,0-44,6)	t=-1,596	0,128

Çalışma grubunun sağ böbrek hacmi, kontrol grubunun sağ böbrek hacmine göre yüksek bulundu, fakat bu yükseklik anlamlı değildi (Tablo XIII). VKİ ile sağ böbrek hacmi arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,643$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 26).



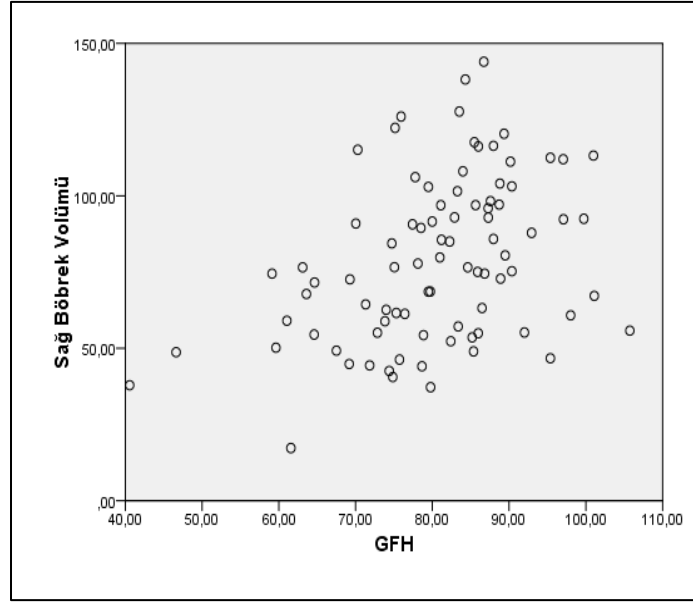
**Şekil 26.** Çalışma grubunda sağ böbrek hacmi ile VKİ arasındaki bağıntı

Çalışma grubunun sol böbrek hacmi, kontrol grubunun sol böbrek hacmine göre yüksekti, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. VKİ ile sol böbrek hacmi arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,672$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 27).



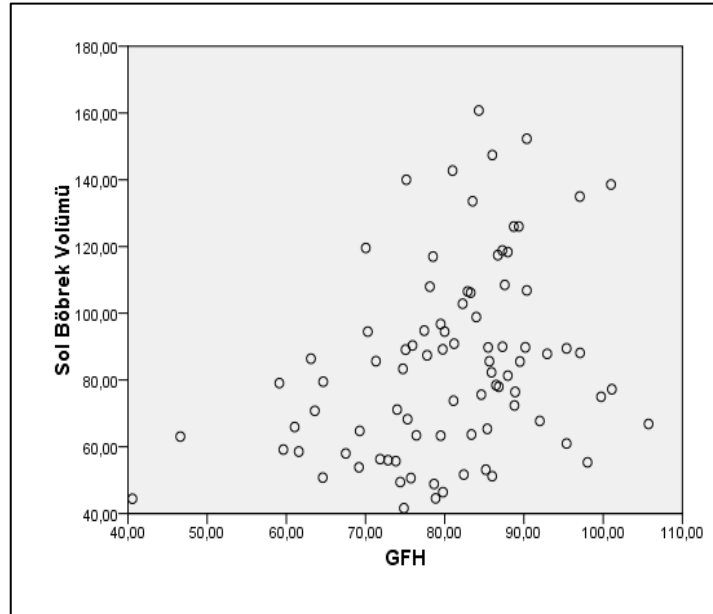
**Şekil 27.** Çalışma grubunda sol böbrek hacmi ile VKİ arasındaki bağıntı

GFH ile sağ böbrek hacmi arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,278$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 28).



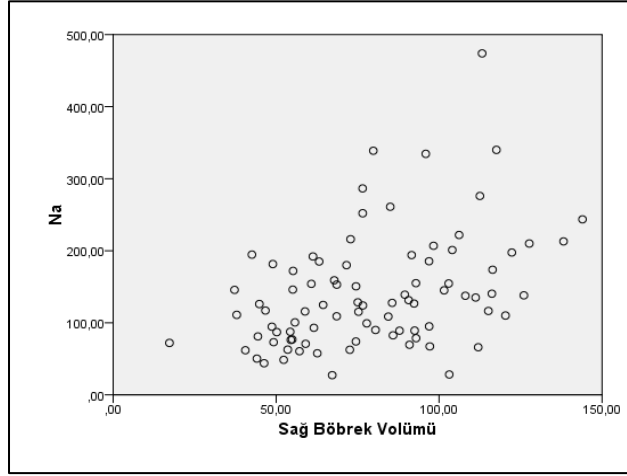
Şekil 28.Çalışma grubunda sağ böbrek hacmi ve GFH arasındaki bağıntı

GFH ile sol böbrek hacmi arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,230$ ,  $p=0,002$ ) saptandı (Şekil 29).



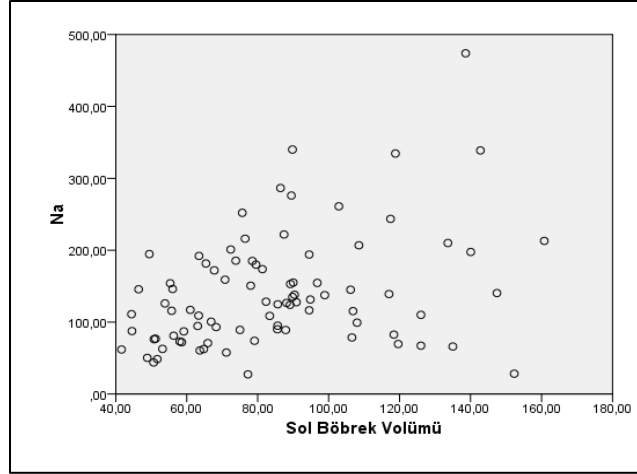
Şekil 29.Çalışma grubunda sol böbrek hacmi ve GFH arasındaki bağıntı

Sağ böbrek hacmi ile idrar Na arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,286$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 30).



Şekil 30. Çalışma grubunda sağ böbrek hacmi ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

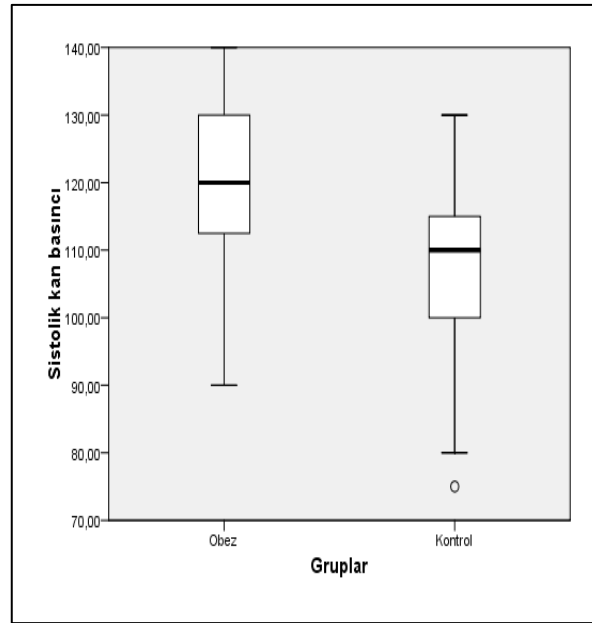
Sol böbrek hacmi ile Na arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,240$ ,  $p=0,001$ ) bulundu (Şekil 31).



Şekil 31. Çalışma grubunda sol böbrek hacmi ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

Çalışma ve kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basıncı persentilleri tablo 14'de verilmiştir. Çalışma grubunun sistolik kan basıncı persentilleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo XIV, Şekil 32).

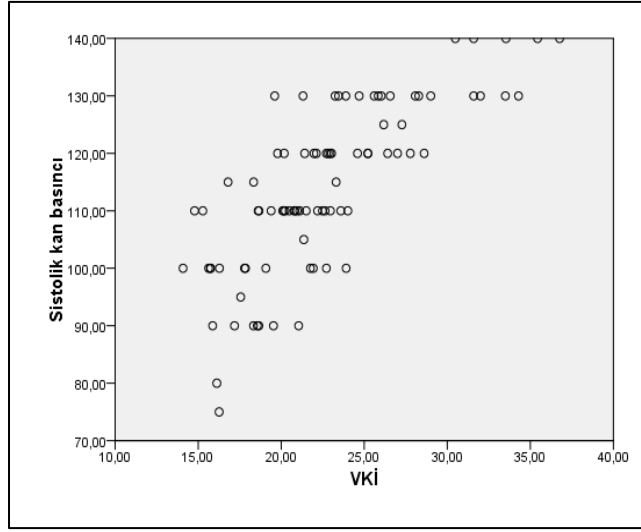
Değişken	Obez Sayı(%)	Kontrol Sayı(%)	$\chi^2$	p
<b>Sistolik kan basıncı persentili</b>			$\chi^2=36,161$	<0,001
<90	9 (20,9)	38(88,4)		
90-94	15 (34,9)	5(11,6)		
95-99	10 (23,3)	0(0,0)		
>99	9 (20,9)	0(0,0)		
<b>Diastolik kan basıncı persentili</b>			$\chi^2=28,644$	<0,001
<90	13 (30,2)	39(90,7)		
90-94	19 (44,2)	4(9,3)		
95-99	8 (18,6)	0(0,0)		
>99	3 (7,0)	0(0,0)		



**Şekil 32.** Çalışma ve kontrol grubunun sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması

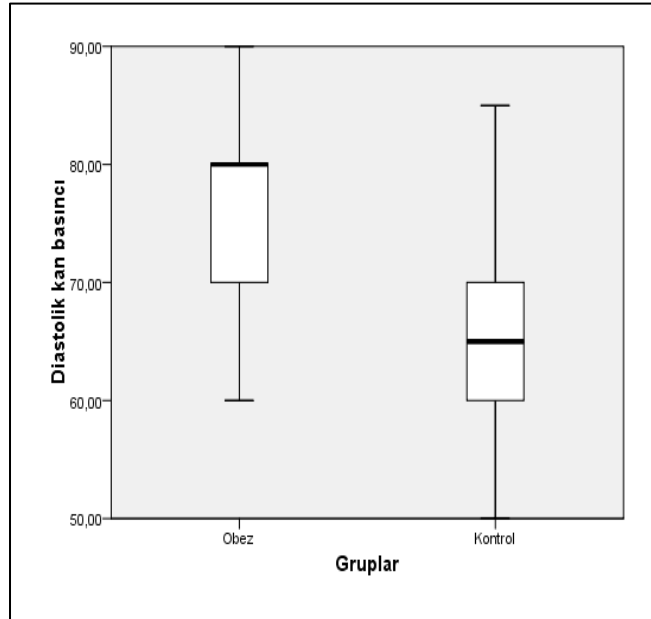
VKİ ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,788$  ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 33).





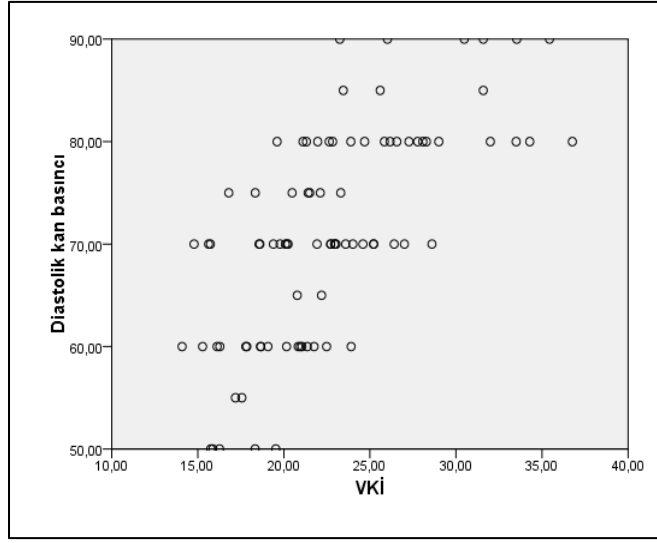
**Şekil 33.** Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve serum VKİ arasındaki bağıntı

Çalışma grubunun diastolik kan basıncı persentilleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (TabloXIV, Şekil 34)



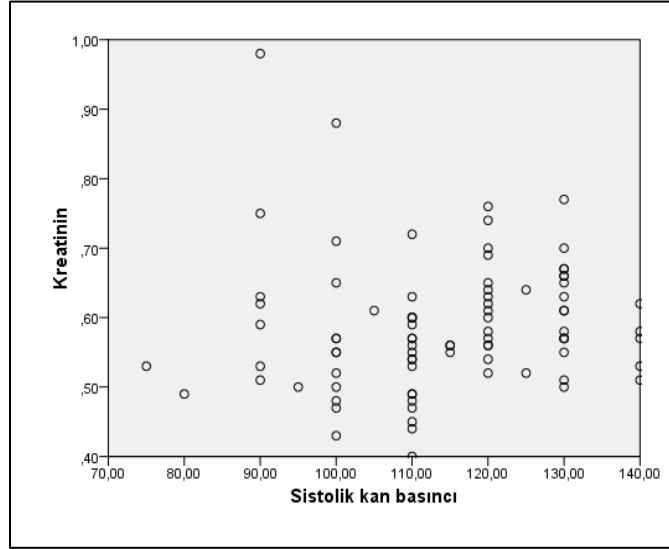
**Şekil 34.** Çalışma ve kontrol grubunun diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması

VKİ ile diastolik kan basıncı arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,699$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 35).



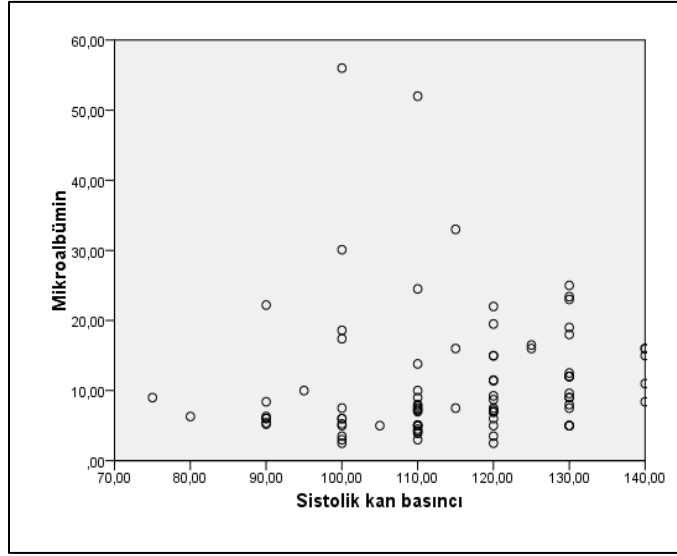
**Şekil 35.** Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve VKİ arasındaki bağıntı

Sistolik kan basıncı ve kreatinin arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,172$ ,  $p=0,030$ ) bulundu (Şekil 36).



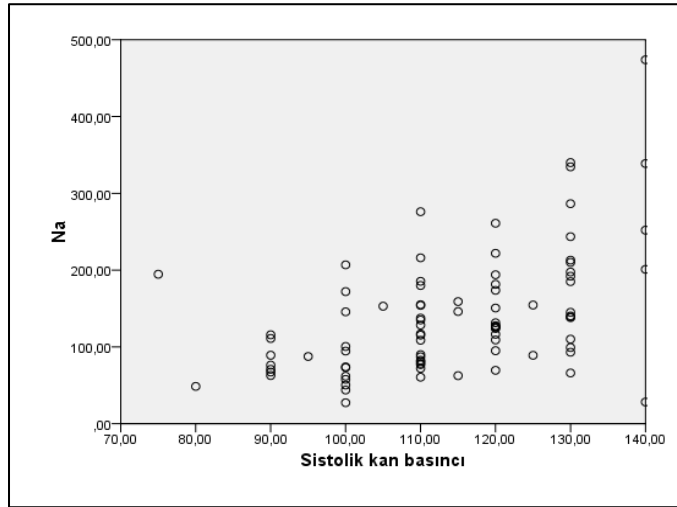
**Şekil 36.** Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve serum kreatinin arasındaki bağıntı

Sistolik kan basıncı ve idrarda mikroalbümin arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı ( $r=0,219$ ,  $p<0,006$ ) bağıntı bulundu (Şekil 37).



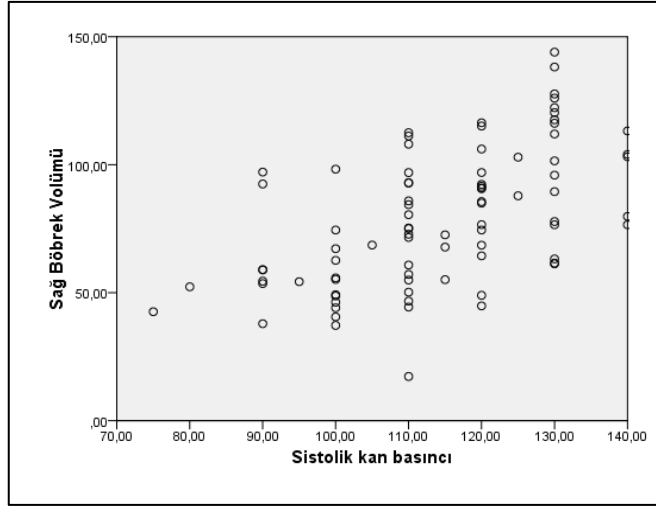
**Şekil 37.** Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) mikroalbümin arasındaki bağıntı

Sistolik kan basıncı ve idrarda sodyum arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,377$ ,  $p<0,001$ ) bulundu ( Şekil 38).



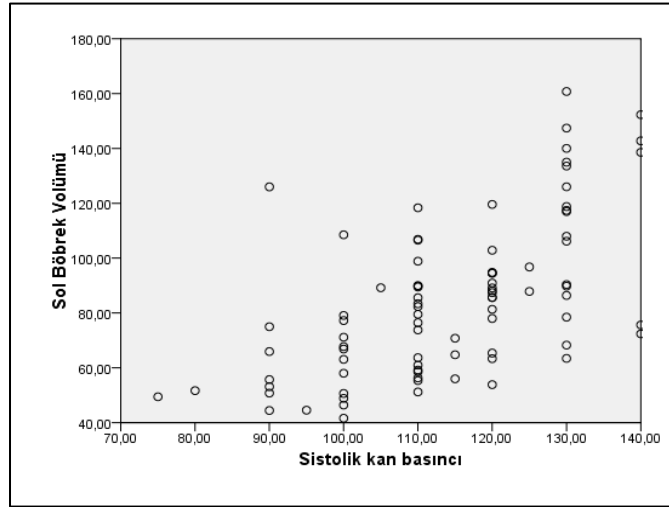
**Şekil 38.** Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

Sistolik kan basıncı ve sağ böbrek hacmi arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,442$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 39).



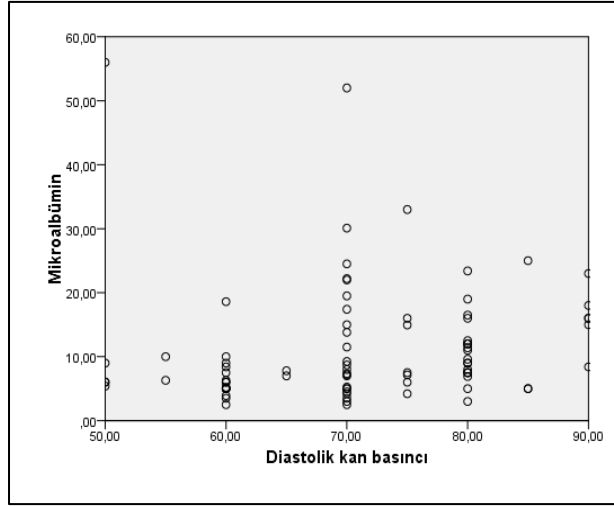
**Şekil 39.**Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve sağ böbrek hacmi arasındaki bağıntı

Sistolik kan basıncı ve sol böbrek hacmi arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,478$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 40).



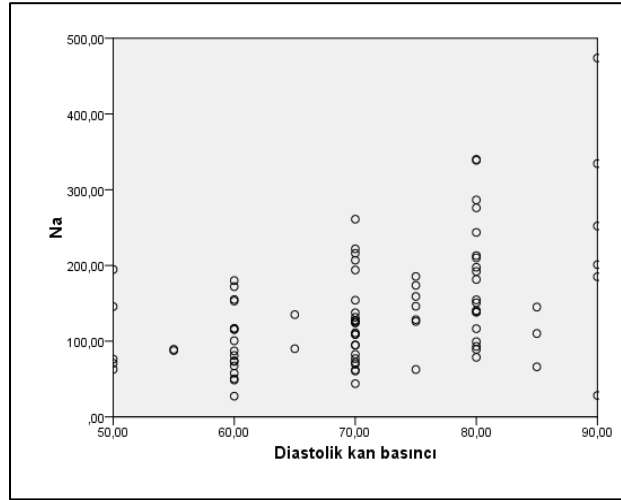
**Şekil 40.**Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve sol böbrek hacmi arasındaki bağıntı

Diastolik kan basıncı ve idrarda mikroalbüminasında pozitif yönde düşükderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,233$   $p<0,006$ ) bulundu (Şekil 41).



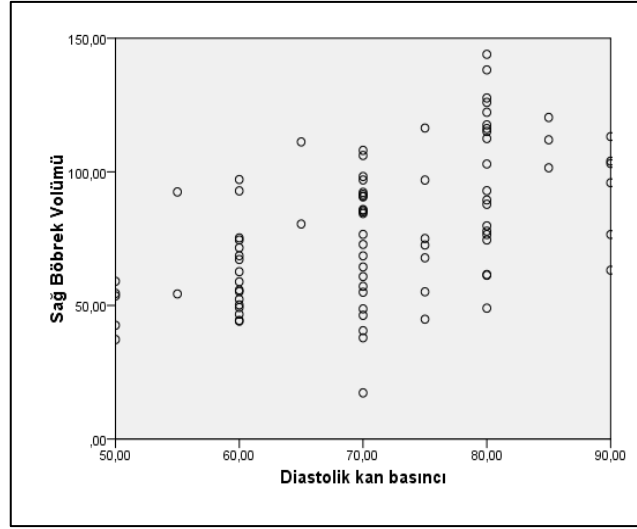
**Şekil 41.**Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) mikroalbümin arasındaki bağıntı

Diastolik kan basıncı ve idrarda sodyum arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,334$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 42).



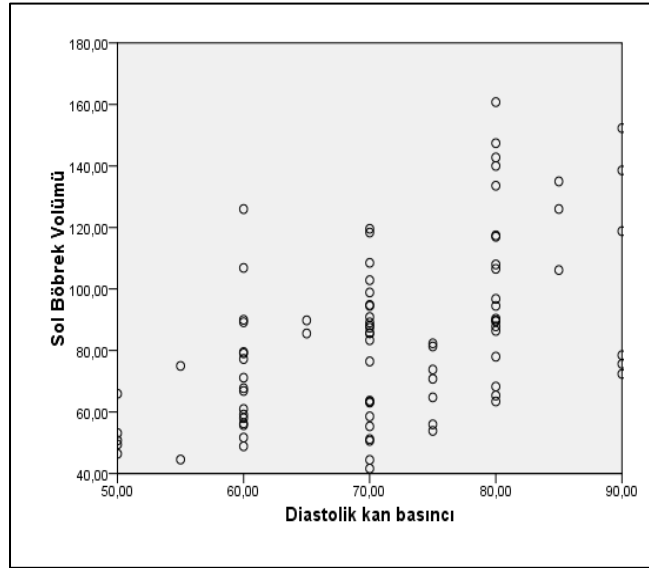
**Şekil 42.**Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve idrar (24 saatlik) sodyum arasındaki bağıntı

Diastolik kan basıncı ve sağ böbrek hacmi arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,405$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 43).



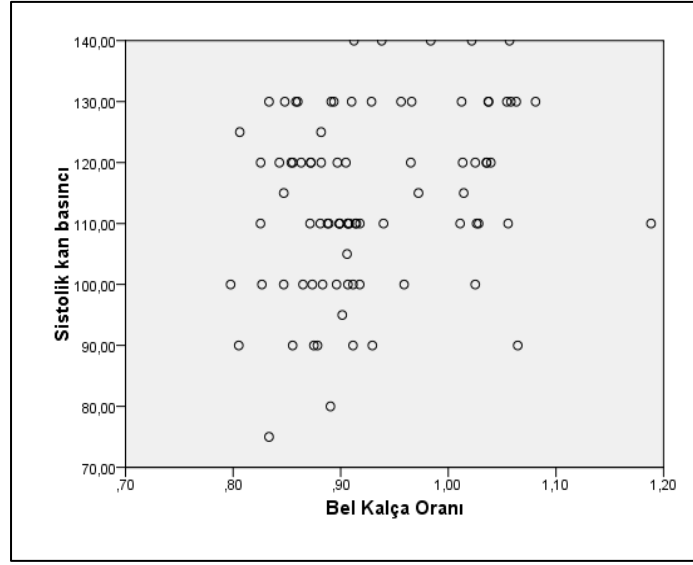
Şekil 43.Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve sağ böbrek hacmi arasındaki bağıntı

Diastolik kan basıncı ve sol böbrek hacmi arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,396$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Şekil 44).



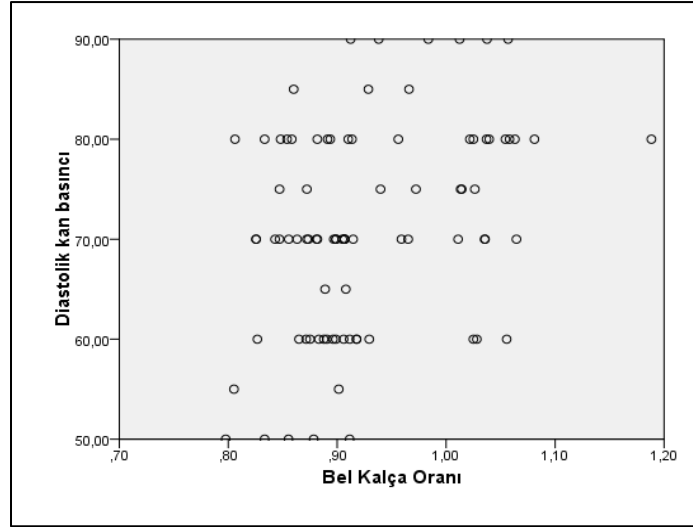
Şekil 44.Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve sol böbrek hacmi arasındaki bağıntı

Sistolik kan basıncı ve bel kalça oranı arasında pozitif yönde hafif derecede anlamlı bağıntı ( $r=0,257$ ,  $p=0,017$ ) bulundu (Şekil 45).



**Şekil 45.**Çalışma grubunda sistolik kan basıncı ve bel kalça oranı arasındaki bağıntı

Diastolik kan basıncı ve bel kalça oranı arasında pozitif yönde ortaderecede anlamlı bağıntı ( $r=0,341$ ,  $p=0,001$ ) bulundu ( Şekil 46).



**Şekil 46.**Çalışma grubunda diastolik kan basıncı ve bel kalça oranı arasındaki bağıntı

Obez ve kontrol grubunun tahminlemesi için yapılan multitiple logistik regresyon analizinde protein değişkeni için hesaplanan odss ratio değeri anlamlı yüksek (odss ratio=6,62 ,  $p<0,01$ ) bulundu.

## 4.TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) prevalansındaki çarpıcı artışın (245) obezite epidemisi ile paralellik göstermesi (242) obezitenin epidemik bir acil olarak kabul edilmesine sebep olmaktadır. Son yıllarda artış gösteren SDBH insidansı dünya genelinde bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (242). SDBH için modifiye edilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi önleyici stratejilerin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir (8). Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin böbrek hastalığı riskini artırdığını ve prognozunu kötü yönde etkilediğini göstermiştir (242). Obezitenin en yaygın iki SDBH sebebi olan diyabet ve hipertansiyon ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir (243). Üstelik obezitenin önemli bir sonucu olan metabolik sendrom (MS), hem kronik böbrek hastalığı (KBH) hem de SDBH için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (244). Obezite ile böbrek hastalıkları arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunu yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar oluşturmaktadır (245). Çocuklar üzerinde obeziteye bağlı böbrek etkilenmesini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Bu az sayıdaki çalışmanın kanıtları çocukluk çağı obezitesinin de böbrek hastalığı riskini arttırdığını (246) ve böbrek fonksiyon bozukluğunun yetişkinlerde hipertansiyon veya diyabetin ortaya çıkışından çok daha önce başlayabileceğini bildirmektedir (243). Obezitenin uzun dönemdeki kardiyovasküler sistem ve böbrek üzerine etkileri, yetişkin dönemde ortaya çıkmasına rağmen, kökeninin çocukluk dönemine dayanabileceği düşünülmektedir (247). Son çalışmalar obezitenin kronik böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Obezite ile ilgili böbrek hasarının başlangıcı asemptomatik ve sinsidir. Böbrek hasarını gösteren erken belirteçler tanı, tedavi ve önlem açısından önemlidir (259). Filler ve ark. (257) yaptıkları çalışmada, son otuz yıl içerisinde pediatrik nefroloji hastalarını aynı dönemdeki genç popülasyon ile karşılaştırdıklarında pediatrik nefroloji hastalarında VKİ skorlarının normal popülasyona göre belirgin arttığını raporlamıştır. Genç böbrek hastalarındaki VKİ skorlarındaki bu artış yaşamlarının ilerki dönemlerinde kronik böbrek hastalığı gelişmesinde rol oynamaktadır (257, 258). Bu nedenle çalışmamızda obez çocuklarda böbreğin glomerüler ve tübüler düzeyde hasarlanmasının erken dönemde gösterilmesi ana amaç olarak belirlenmiştir.



Dünyada 250 milyondan fazla insan obezdir (40). Türkiyede obezite ve aşırı kilolu kişilerin prevalansı bölgeden bölgeye değişmekle beraber obez çocuk oranı %1,6-8,9, aşırı kilolu çocuk oranı ise %8,3-11,1 olarak saptanmıştır (41-44). Çocukluk döneminde görülme sıklığı artan problemlerin başında modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıkları, yağlı ve karbonhidratlı yiyeceklerin fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktivitelerinin azalarak televizyon ve bilgisayar başında daha fazla vakit geçirmeleri sonucu oluşan, altta patolojik nedenlerin olmadığı 'basit obezite' (eksojen) obezite gelmektedir. Obez çocukların 1/3'ünün, obez adolesanların %80'inin erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kaldıkları bilinmektedir (236). Diğer yandan erişkin yaşta görülen obezite vakalarının % 30 kadarının başlangıcının çocukluk çağına dayandığı bildirilmiştir (236,237). Çocukluk çağında fazla tartılı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde daha fazla sağlık sorunlarıyla karşılaşmaktadır. Yapılan çalışmalar çocukluk dönemi obezitesinin yetişkinlikte MS gelişiminde en önemli öncü etken olduğunu göstermiştir (238). Günümüzde her yaş grubunun sorunu olan obezitenin özellikle 5-6 yaş arası ve adolesan dönemde artış gösterdiği bildirilmiştir (235). Biz de bu nedenle 6-17 yaşındaki obez çocukları araştırmayı planladık.

Genellikle kız çocuklarında obezite sıklığı, erkeklere göre daha fazla olarak bildirilmektedir (239). Ancak bu durum ülkelere ve aynı ülkedeki farklı bölgelere göre değişkenlik gösterir (236,240). Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı verilere ulaşılmıştır. 1966-68 yıllarında yaşları 9-17 yıl arasında değişen 3000 çocuk üzerinde Neyzi ve ark. yaptığı (241) çalışmada İstanbul'da okul çocuklarında görülen obezite oranı erkeklerde % 11.2, kızlarda % 9.4 oranında saptanmış ve bu oranın sosyoekonomik gücü yüksek olan ailelerin çocuklarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Kocaeli'nde 2000 yılında yapılan diğer bir çalışmada ilkokul çocukları arasında obezite oranı kızlarda %13.8, erkeklerde % 9 olarak bildirilmiştir (241). Çalışmamıza rastgele alınan obez çocukların 18' i kız (%41,9), 25'i erkek (%58,1) obez olması ve kız erkek oranınının 0,72 olması bölgemizde erkek obez olguların sayıca biraz daha fazla olabileceğini düşündürdü. Bu bilgi ile obezite de kız veya erkek çocukta daha fazla görülür genellemesi yapmanın doğru olmayacağı sonucuna varılmıştır.

Obezite fazla yağ dokusunun olduğu anlamına gelirken, kilo fazlalığı boya göre fazla kiloyu da ifade eder. Çocuklarda büyüme devam ettiği, pubertal gelişim başladığı ve vücut bileşenleri değiştiği için obezite ve kilo fazlalığı tanımını yapmak zordur. Pediatri kliniğinde sıkça uygulanan Neyzi ve ark. hesapladığı persentil eğrilerine göre >97 persentil olan çocuklar obez olarak kabul edilir (71). Kişiyeye, yaşa ve cinse göre boy değişken olduğu için vücut ağırlığının doğrudan veya standart sapma ya da persentil aracılığıyla kullanılması yanıltıcıdır, boyla orantılandırılarak hesaplanma yapılması gerekir. VKİ özellikle adolesan ve erişkinlerde obeziteyi tanımlamada en sık kullanılan yöntemdir (72-74). VKİ yaşa ve cinse göre farklılık gösterir. Ülkemizde bazı merkezlerde 0-9 yaş, 6-16 yaş ve 6-18 yaş arası okul çocuklarının VKİ eğrileri hesaplanmıştır ve Türk çocukları bu değerler üzerinden obezite açısından değerlendirilmektedir (67,78).

Bizim çalışmamızda yer alan 43 obez olgudan 2 kişi 51-75 persentil, 17 kişi 76-97 persentil, 24 kişi >97 persentil eğrisindeydi (Tablo IX). Kilosu <97 persentil olan 19 olgunun, VKİ $\geq$ 95 olması bu olguların boy kısalığına bağlandı. Bu bilgi bize VKİ'nin obeziteyi ağırlık persentillerine kıyasla daha az hatayla gösterdiği sonucuna ulaştırdı.

Hsu ve ark. 1964 ve 1965 yılları arasında Californiada yaptıkları 330252 kişilik bir kohort çalışmasında son dönem böbrek hastalığı riski ile VKİ artışı arasında güçlü bir ilişki olduğunu raporladı (47). Filler ve arkadaşları 20 yıl süre boyunca Kanada da 3. düzey sağlık merkezine başvuran yüksek VKİ'ye sahip insanların normal insanlara göre önemli ölçüde pediyatrik renal hastalıklarının olduğunu ve bu kişilerde ilerleyen yıllarda daha fazla böbrek nakli olduğunu raporladı (48). 320.000 birey üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında tansiyon, diyabet, yaş, cinsiyet, ırk, eğitim düzeyi, sigara içme durumu, miyokard infarktüsü öyküsü, kolesterol seviyesi, proteinüri, hematüri ve serum kreatinin için düzeltme yapıldıktan sonra VKİ arttıkça son dönem böbrek hastalığının aşamalı bir şekilde arttığı görülmüştür (260). Başka bir kohort çalışmasında yüksek VKİ ile (VKİ>30 kg / m<sup>2</sup>) normal ağırlık bireyler karşılaştırıldığında yüksek VKİ'lilerde ileri evre kronik böbrek hastalığı geliştirme riski %68 daha fazla bulunmuştur (49). Sağlıklı katılımcılardan oluşan 14 yıllık izlemin yapıldığı bir kohort çalışmasında olguların çalışmaya katıldıkları VKİ'de artış oldukça kronik böbrek hastalığı görülme riskinde artış olduğu görülmüştür (51). SDBH (son dönem böbrek hastalığı) olan 3067 çocuk hastada antropometrik ölçümler ve ölüm arasındaki ilişkiyi araştıran 7 yıllık bir çalışmada VKİ ve pediyatrik SDBH

ölümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (253). Transplantasyon yapılan çocuklarda da obezitenin önemli bir sağlık problemi olduğu ve hastanın sağ kalımını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (19). Doku nakli öncesi obezite ve böbrek nakli sonrası artmış VKİ 'nin uzun dönemde nakil edilen böbreğin sağ kalımında azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (253-255). Çalışmamızda da VKİ ile böbrek hasar göstergelerinden olan mikroalbüminüri, GFH , sodyum atılımı, sağ böbrek volümü ve sol böbrek volümü ile anlamlı pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) olması obeziteye bağlı böbrek hasarlanmasında VKİ artışının önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Şekil 14,19,21,26,27).

Periferik yağlanmadan çok abdominal yağlanmanın özellikle komplikasyonlarla daha çok ilişkili olmasından dolayı vücut yağ dağılımının bilinmesi çok önemlidir. Çocuklarda yağ dağılımının değerlendirilmesinde başlangıç olarak klinik pratikte en çok VKİ için çocuklarda persentil tabloları oluşturulmuştur. VKİ, metabolik sendrom (MS) riski için özellikle çocukluk döneminde risk altında olan tüm çocukları yansıtmaktadır. VKİ yağ ve kas dokusunun toplamının boya oranını gösterir. VKİ obez çocuklarda risk altındaki çocukları tam olarak tanımlarken (yüksek spesifikite, düşük yanlış pozitiflik oranı), yüksek vücut yağ oranı olan çocuklarda düşük sensitiviteye bağlı yanlış sonuçlar verebilmektedir (80). VKİ yağ içermeyen vücut kitlesiyle yağ içeren vücut kitlesi arasında da ayrımını yapamadığı için, VKİ vücut yağ dağılımını göstermez. Bu nedenle vücut yağ dağılımı göstergesi olarak en sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede bel ölçümleri, kalça ölçümleri ve bel çevresinin kalça çevresine oranı diğer antropolojik ölçümlere göre daha değerli olduğu kabul edilmektedir (188).

Abdominal obezitede yağ kitlesi omentumda toplanır. Buradaki yağ hücreleri hipertrofik karakterdedir ve metabolik olarak çok aktiftir. Aktif olan bu batın içi yağ dokusundan serbest yağ asitleri (SYA) ve yağ doku kaynaklı sitokinler ( $TNF\alpha$ , IL-6 gibi) açığa çıkar, vücutta insülin direncine yol açar. Temelde abdominal yağ dokusu insülin etkisine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olması nedeniyle portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserit sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir. Buna karşılık gluteal bölgedeki yağ hücreleri hiperplastik karakterli olup metabolik olarak da aktif değildir. Obezite, insülin direnci, dislipidemi,

hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri bir araya gelerek MS gelişimine neden olur. Abdominal yağlanma obezite ile ilgili metabolik ve kardiyovasküler olayların gelişiminde rol alan önemli bir faktördür. Abdominal yağ dokusunun artmasıyla salınan adipokinler ve inflamatuvar sitokinler, başta insülin direnci olmak üzere obezitede oluşan komplikasyonların tetiğinin çekilmesine neden olur (168).

Metabolik sendrom ile obezite ve obezitedeki yağ dağılımı arasında yakın ilişki vardır (81-83). 10 ile 15 yaşları arasındaki çocuklardan oluşan bir çalışmada hem total kolesterol ve LDL kolesterol hem de trigliserid seviyeleriyle abdominal yağ dokusu arasındaki anlamlı bağıntı olduğu bildirilmiştir (87). Çocuklarda BÇ tek başına abdominal yağlanma için iyi bir gösterge olabilmektedir. Bel çevresi erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm risk artışı; bel çevresi erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı gösterir (88). Çocukluk yaş grubunda da bel ölçümünün abdominal obeziteyi göstermede duyarlı bir ölçüm tekniği olduğu saptanmıştır. Farklı ülkelerin çocukluk yaş grubu için yaşa ve cinsiyete göre değişen bel çevresi ölçüm çizelgeleri vardır (85). Ülkemiz için Erciyes Üniversitesi'nde Hatipoğlu ve arkadaşları tarafından okul çağı çocukların bel çevresi ölçümleri hesaplanmıştır (89). Çalışmamızda bu literatürden faydalanılarak olguların bel çevresi persentilleri hesaplandı (89). Çalışmamızda 42 obez olgunun bel çevresi  $>97$  persentil, bir olgunun bel çevresi 96-97 persentil bulundu. Obez olguların bel persentil çevresi persentilinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması bel çevresinin obezitenin iyi bir göstergesi olduğunu gösterdi.

Bel ve kalça çevrelerinin oranı (BKO) metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bel-kalça oranı ile abdominal obezite ve gluteal obezitenin ayırımı yapılabilmektedir. Bel kalça oranının artışı bireyde abdominal obezite varlığına işaret eder. Ama abdominal obezite derecesini göstermez. Abdominal obezite şiddetini daha çok bel çevresi ölçümü belirler (90,91). BKO'da 0.72'nin üstündeki değerler anormal değerlerdir. BKO erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca komplikasyon oranında artış görülür (93). Derin ve yüzeysel yağlanma bilgisayarlı tomografi ve MR ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gereksizdir. Abdominal yağlanma ne denli fazlaysa derin yağlanma da o denli fazladır sonucunu çıkarabiliriz (94). Artmış abdominal obezite genel yağlanmadan bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı (KBH)

gelişimi ile ilişkilidir. Yaklaşık 6500 nondiyabetik katılımcıyla yapılan bir çalışmada artan VKİ ve bel çevresi azalmış GFR ve artan KBH ile ilişkili bulunmuştur (153). Abdominal obezite erkeklerde bel çevresinin 102 cm , kadınlarda 88 cm olmasına abdominal obezite denilir, abdominal obezite hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve VKİ yüksekliği gibi faktörler göz ardı edildikten sonra renal hasar gelişim riski ile ilişkisi saptanmıştır (154).

Metabolik sendromda böbrek etrafında ektojik yağ birikimi de böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir. Böbrek etrafındaki yağ dokularının (ektojik böbrek yağ dokuları) renal disfonksiyon ve hipertansiyon ile ilişkisi vardır. Renal sinus yağ miktarı, kan basıncını kontrol etmek için gereken antihipertansif ilaç sayısı ve evre 2 hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur (155). Ayrıca Framingham kalp çalışmasında yağlı böbrekleri (yüksek perinefrik yağ seviyeleri) olan bireylerde, VKİ ve viseral yağ dokusu için düzeltme yapıldıktan sonra kalıcı hipertansiyon riskinin daha yüksek olduğu bulundu (216). Santral vücut yağlanmasının GFH artışı gibi böbrek hastalığı riskini artıran olumsuz hemodinamik renal ölçümlerle VKİ'ne kıyasla daha fazla ilişkili olduğu bulundu (219). Kadınlarda kronik böbrek hastalığını tahmin etmek için santral obeziteyi gösteren bel çevresi, bel kalça oranının VKİ' den daha değerli olduğunu gösterdi (223).

Bizim çalışmamıza baktığımızda obez grup ile kontrol grubu arasında bel çevresi ve bel kalça oranı açısından anlamlı fark vardı (Tablo X ). Biz yaptığımız bu çalışmada VKİ ile bel çevresi ve kalça çevreleri arasında yüksek derecede pozitif korelasyon bulundu. VKİ ile bel kalça oranı arasında orta dereceli pozitif korelasyon bulundu. Bu sonuçta da obezite değerlendirilmesinde çocuklarda da bel çevresi ve BKO'nun kullanılmasının gerektiğini göstermiştir. Çalışmamızda bel kalça oranı ile proteinürinin pozitif korele olması (Şekil 17) santral obezitenin glomerulopati riskini artırdığını düşündürmüştür. Bel kalça oranı ile sodyum atılımının pozitif korelasyon bulunması santral obezitenin tübülopati riskini artırdığını düşündürmüştür (Şekil 24). Bel kalça oranı ile sistolik ve diastolik kan basıncının artması (Şekil 45,46) santral obezitede perinefritik yağ dokusunun artıp böbreklere baskı yaparak hipertansiyona neden olduğu ile açıklanabilir.

Obezite ile ilişkili olarak adlandırılan glomerulopati (ORG) primer glomerüloskleroz olmadan obeziteye sekonder gelişen glomerülopatayı tarifler. 1974 yılında Weisinger ve arkadaşları (184) aşırı obez hastalarda nefrotik menzilli proteinüri geliştiğini bildirdi (184). Daha sonraki çalışmalar obezitenin böbrek hasarını yani obezite ilişkili glomerülopatiyeye (ORG ) neden olabildiğini doğruladı. (185-187). 1974 yılından itibaren obezitenin böbrek üzerindeki etkisini anlatmak için ORG terimi kullanılmaya başlandı. ORG'nin patofizyolojik mekanizması halen tam olarak anlaşılmamıştır. Obezite ile ilişkili nefropati (ORG) morfolojik olarak fokal segmental glomerüloskleroz veya glomerülomegali şeklinde görülmektedir (191.192). 6818 renal biyopsiyi içeren klinikopatolojik bir çalışmada ORG insidansı 1986-1990 yılları arasında %0,1, 1996 -2000 yılları arasında %2 bulunmuş. 15 yılda ORG insidansında bu 10 kat artış ORG nin yeni bir epidemiyolojik acil olduğunu göstermektedir (187). Ig A nefropatisi, urat nefropatisi ve diyabetik nefropati ORG'ye eşlik edebilir. ORG olgularının klinik özelliği renal yetmezliğe eşlik eden nefrotik yada subnefrotik proteinüri olarak görülmektedir (222). Kambhan ve arkadaşlarının ORG çalışmasında 71 hasta incelenmiş ve 34 olguda (%48 ) nefrotik düzeyde proteinüri , sadece dört hastada ise %5,6 nefrotik sendrom saptamıştır (187). Bu proteinüri böbreklerde yangı kaskadını uyarıp glomerüloskleroz ve son dönem böbrek yetmezliği geliştirecek renal hastalığı kapsar. ORG' nin erken evrede tespiti ve yönetimi önemlidir. ORG ayaksız uzantıların orta derecede kaybı, podosit yoğunluğunun ve sayısının azalması, glomerüler hipertofinin (222) yanı sıra, hafif glomeruler hiperselülarite, mezengial bölgede hafif artış ve genişleme, glomeruler membranda kalınlaşma ve bunların zamanla FSGS ye yol açması olarak tanımlanmıştır. ORG' yi FSGS den ayıran özellikler ise; daha az nefrotik sendrom görülmesi, daha yüksek serum albümin düzeyi, daha düşük serum kolesterol seviyesi, daha iyi gidiş, yavaş ilerleyen proteinüri, minimal ödem ve çok nadir makroskobik hematüri görülmesidir. Cohen ORG'nin en çarpıcı özelliğinin glomerülomegali olduğunu tarif eder. Böbrek biyopsilerinde gözlenen glomerülomegali obezite ile ilişkili FSGS de glomerul çapı (ortalama 256+/- 24 mikron ) , idiopatik olarak görülen FSGS' nin glomerüler çapından (198+/- 26 mikron) çok daha büyüktür (218).

Çocukluk dönemindeki obezitesiyle ilişkili böbrek hasar riski (nefrotik düzeyde proteinüri) ilk 1974'te Cohen tarafından raporlanmıştır (248). Cohen daha sonra obez çocuklarda normal böbrek fonksiyonları olduğu halde, bu vakaların böbreklerinde glomerüler ve mezengial genişlemeden bahsetmiştir (248,249). Bundan sonra masif obezite ile glomerulomegali ve FSGS gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Özellikle santral obezitenin periferik tip obeziteye göre böbrek disfonksiyonuyla daha ilişki olduğu belirtilmiştir (248). Obezite pek çok kardiyovasküler risk faktörü (hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, düşük derecede kronik inflamasyon ve MS) ile ilişkili olup, bu risk faktörlerinden her biri KBY gelişimine zemin hazırlamaktadır (265). Visseral adipoz dokudan obezitede salınan pek çok inflamatuvar sitokin (RAAS, tümör nekroz faktör-TNF, interlökin-1, interlökin-6, CRP, leptin, resistin, vs.) insülin direncine neden olur. İnsülin direnci sonucunda gelişen hiperinsülinemi direkt ve indirekt yolla böbrek üzerine etki göstererek böbrek fonksiyonunu etkiler (244, 251, 252). Çocukluk çağı obezitesi ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu kısıtlı sayıdaki çalışmalardan elde edilen bilgiler çocukluk çağı obezitesinin gençlik ve özellikle yetişkinlik döneminde böbrek hastalığı ve sonuçları açısından risk altında bıraktığını göstermektedir (253).

Bu nedenle çalışmamızda, ORG'ye bağlı glomerüler hasarlanmayı göstermek amacıyla proteinüri, mikroalbüminüri, TGF- $\beta$ , GFH, kreatinin, sistatin C düzeyleri ve obeziteye bağlı tübülopatiyi göstermek için ise sodyum, NAG düzeyleri obez ve kontrol gurubunda karşılaştırıldı. ORG'ye bağlı hipertansiyon ve böbrek hacim etkilenmesinin araştırılması için çocukların kan basıncı ölçüldü, USG ile böbrek hacimleri ölçüldü.

Kreatinin, ideal filtrasyon göstergesi olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını karşılar. Günümüzde glomerüler filtrasyon hızının (GFH) değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonunu kullanan formüller kullanılır. Schwartz formülü ile serum kreatini kullanılarak ve boya göre kreatinin klirensi hesaplanır. Stabil böbrek fonksiyonları olan hastalarda, serum kreatinini günüçerisinde %8 değişiklik göstermekle beraber genellikle sabittir. Kronik böbrek hastalığı için tek başına kreatinin veya sistatin C düzeyi bakılarak tanı konulmaz. Kreatinin kullanılarak hesaplan GFH son 3 aydır GFH < 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ise KBH tanısı konulur.

Obezite ile ilişkili böbrek hasarını erken dönemde gösteren belirteçlerin bulunması için Hindistanda yapılan bir çalışmada yaşları 7-12 yaş arasında olan VKİ  $\geq 85$  olan 46 çocuk ile normal kilolu 46 çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum keratinin düzeyi açısından fark bulunmamıştır (59). Türkiyede Gökner ve ark. (65) yaptığı obez çocuklarda böbrek hasarını gösteren erken belirteçler çalışmasında 84 obez ve sağlıklı ve normal kiloda 64 çocuk karşılaştırmış, obez çocuklarda ortalama serum kreatinini  $0,57 \pm 0,10$  mg/dl, normal kilolu çocuklarda serum kreatinini  $0,53 \pm 0,12$  mg/dl bulunmuş ve her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır

Bizim çalışmamız da literatürdeki bu iki çalışmayı destekler nitelikteydi. Bizim çalışmamızda obez grup ile kontrol grubu arasında serum kreatinini açısından fark yoktu (TabloXI). VKİ ile serum kreatinin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

GFH'nin hesaplanmasında birçok yöntem kullanılmasına rağmen günümüzde serum kreatinin ve kreatinin klirensi en yaygın kullanılan testlerdir. Ancak kan kreatinin düzeyine bakılarak GFH tahmin edildiğinde kas kütlelerinin azlığı ve tübüler sekresyon, gerçek GFH'den daha yüksek değerler elde edilmesine sebep olabilir. Özellikle çocukluklarda kas kütlelerinin azlığı sonucu kreatinin üretiminde azlık olmakta ve bu yaş ve cinsiyet ile de değişim göstermektedir. Bu nedenle serum kreatinin düzeyi kullanılarak matematiksel formüller geliştirilmiştir (9,10,11). Obezitede renal hemodinamideki fizyolojik adaptasyonlar, renal hiperperfüzyon ve buna bağlı hiperfiltrasyondur. Bu adaptasyonlar aynı zamanda renal hasarı arttırmaktadır (259,260). Glomerüler hiperfiltrasyon afferent arteriyollerde vazodilatasyon-efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon sonucu meydana gelir (259, 260). Vazodilatasyon insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, prostaglandin, bradikinin, nitrik oksit (NO) ve atriyal natriüretik peptid; vazokonstriksiyon tromboksan A2 etkisiyle oluşur (195,196). Ayrıca, insülin direnci ve hiperinsülinemi RAAS aktivasyonu yaparak sodyum ve su tutulmasına neden olmakla beraber afferent arteriyolde dilatasyon yapıp ve GFH artışına neden olmaktadır (259, 260). Bu konuyla ilgili erişkinlerde yapılan bir çalışmada obezlerde artmış GFH değerleri bulunmuş ve GFH değerlerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (258). Cındık ve ark. (258) obez çocuklarda yaptığı çalışmada GFH' i obezlerde kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişler ve VKi arttıkça GFH da artış saptamışlardır. Bunu transkapiller hidrostatik basınç farkına bağlı olduğunu



düşünmüşler ve insülin direncinin de bu olayda etkili olduğunu söylemişlerdir. GFH ve obezite ilişkisini açıklayan başka bir çalışma, deney hayvanlarında hem de insanlarda hızlı kilo alımı sonucu oluşan abdominal yağlanma böbreği sıkıştırıp henle kulpunda sodyum ve klor geri emilimini artırdığı, bu nedenle makula densaya gelen sodyum miktarı az olunca RAAS aktivasyonu olduğunu bildirmiştir. Bu aktivasyon sonucunda renin salgılanır, anjiotensin 2 oluşumu artar, afferent arteriolde vazodilatasyon, efferent arteriolde vazokonstriksiyon, hem artan sodyum miktarı hem de anjiotensin 2'nin vazokonstrüktör etkisi nedeniyle renal kan akımı ve GFH artar. GFH artınca sodyum geri emilimi artar, dolayısıyla obezlerde kan basıncı da artar. GFH artması sodyum kayıplarını telafi ederken kan basıncının artmasına neden olur. Obezitede artan kan basıncı ve obezitede artan yangısal ve fibrotik sitokinler birlikte glomerül hasarı yapıp GFH'nin yavaş yavaş azalmasına neden olur. Proteinüri, mikroalbüminüri, yangısal sitokinler ve TGF- $\beta$  etkisiyle oluşan glomerüloskleroz belli bir boyuta ulaşıncaya ve GFR  $<60$  ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> olunca KBH başlamış olur (211,212). Tomaszewski ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada sağlıklı görünen, ortalama yaşı 18.4 yıl olan 1572 kişiyi taramışlar ve deneklerin %8.7 sinde MS saptanmış (en az 3 risk faktörüne sahip) ve MS kriterlerine uyan bireylerde glomerüler hiperfiltrasyonda 6.9 kat artış olduğunu belirtmişlerdir. Hipertansiyon ve düşük HDL-K nin glomerüler hiperfiltrasyonu daha fazla arttırdığı saptanmıştır (193).

Göknaar ve ark. Türk çocukları üzerinde yaptıkları bir çalışmada obez grup ve normal kilolu kontrol grupta GFH açısından fark bulmamıştır (65). Düzova ve arkadaşları obez çocuklarda GFH  $<90-75$  ml/m<sup>2</sup>/dakikadan az olma oranının obez çocuklarda normal kilolara göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir (221).

Çalışmamızda serum kreatinin boy ölçümlerden faydalanıp, k sabiti 0,55 alınarak GFH Schwartz formülü ile hesaplandı. Çalışmamızda obez hasta grubu ile kontrol grubunun GFH'ları arasında fark saptamadık (TabloXI). Çalışmamızda VKİ artışı ile GFH arasında bağıntı bulunmadı. Bunun nedeni bazı çalışmalarda belirtildiği gibi genç hastalarda insülin direncinin daha düşük, insülin direnci süresinin daha kısa olması ve çocuk böbreğinin vazodilatatör etkiye daha duyarlı olması ile efferent arteriolde vazokonstriksiyonun tam gelişmemesiyle açıklanabilir. GFH'nin artmamasının bir sebeplerinden biri de, çocuklardaki böbrek etrafındaki yağ dokusu yetişkin düzeyde olmadığı için bu yağ dokusunun böbreğe baskı yapmıyor olmasından kaynaklanabilir.

Böbrek baskı altında olmayınca henle kulpundan daha fazla sodyum ve klor emilimi olmayıp, makula densaya normal düzeyde sodyum gider ve böylelikle RAAS aktiflenmez. RAAS aktiflenmeyince aferent arteryol vazodilatasyonu ve eferent arteriolda vazokonstrüksiyon olmayacak ve dolayısıyla GFH artışı gerçekleşmeyecektir.

Son yıllarda GFH'nın kesin değerini veren, maliyeti düşük, hızlı ve klinikte pratikuygulama olanağı sağlayan yeni maddeler araştırılmış sistatin C dışında çoğunun böbrek dışı faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Plazma sistatin C düzeyi, ideal ve yeni bir GFH testi olarak kabul edilmiştir (14,24). Serum sistatin C düzeyleri böbrek yetmezliğinin gelişiminin erken belirteci olarak belirtilmektedir. Sistatin C'nin akut tübüler nekrozun şiddetinin iyi bir göstergesi olduğu belirtilir. Yetişkin yaş gruplarında sistatin C'nin serum kreatinine oranla GFH'nin tahmininde daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (17). Sistatin C düzeyleri ise 1-3 yaşlarından sonra yetişkin düzeylerine ulaşır, oldukça sabit bir değer göstermektedir (>3 yaş; 510-1310 ng/ml) Böbreklerin matürasyonunun tamamlanma yaşı olan 3 yaştan sonra serum Sistatin C düzeylerinin 50 yaşına kadar sabit düzeyde kaldığı, 50 yaşından sonra böbrek fonksiyonunda fizyolojik yaşlanma sebebiyle arttığı gösterilmiştir. Serum kreatinin düzeyi bu eğilimi göstermeyip, daha çok vücut kas kitlesi ile korelasyon gösterir ve yetişkin değerlerine ancak ergenlik döneminden sonra ulaşır (18). Vücuttaki sistatin C üretimi, yangısal durumlar, kas kitlesi, artan protein katabolizması, cinsiyet veya diyetel faktörlerden etkilenmez. Çeşitli çalışmalarda sistatin C seviyelerinin serum kreatinin hatta tahmini kreatinin klirensi denklemlerinden bile daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir. Serum kreatinin ölçümüyle, böbrek fonksiyonunda erken bozulmanın gözden kaçırıldığı veya fark edilmediği olasılığı öne sürülmüş ve bu nedenle yapılan çalışmalarda kreatininin kör alanında GFH'de küçük azalmalarda (70-90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) bile serum sistatin C düzeyinin arttığı bulunmuştur (15,19-20). Sistatin C'nin dezavantajı ise, serum kreatinin ölçümüne oranla daha pahalı bir yöntem oluşu ve özellikle hücre 'turnover'ının arttığı hasta gruplarında (kanseri hastaları gibi) serum sistatin C düzeylerinin yüksek bulunmasıdır (21). Sistatin C'nin aynı bireydeki değişiklikleri serum kreatinin kadar iyi göstermemektedir. Böbrek fonksiyon testi olarak sistatin C'nin sınırlamaları olabildiği, ileri yaş, erkek cinsiyet, fazla kilo, yüksek CRP düzeyi ve tiroid disfonksiyonu gibi durumların sistatin C düzeylerini etkileyebilen potansiyel faktörlerdir. Özellikle VKİ'nin 35'in üzerinde 18,5'in altında olan hastalarda, spinal kord zedelenmesi olan hastalarda,

ampütasyon uygulananlarda, değişik etnik gruplarda, çocuk hastalarda ve yaşlı hastalarda ileri test ve çalışmaların yapılması önerilir (22,23).

Yetişkinlerde obezite ile serum sistatin C düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmalarda, Serum sistatin C düzeyi ile VKİ arasında doğrudan bir ilişki olduğu görülmüştür (187,191,204). ABD’ de ergenlerde VKİ ile sistatin C seviyesinin direkt ilişkili bulunması (143), sistatin C’nin adipogeneziste rol oynadığını akla getirmiştir. Bu nedenle obezite ile sistatin C ilişkisini açıklamak için yapılan çalışmalar katepsin S yolu üzerinde yoğunlaşmıştır. Katepsin S yağ dokusunda salgılanan ve obez olgularda serum düzeyi artan, yeni tanımlanmış bir vücut yağlanma belirteçidir (213). Sistatin C, katepsin S’nin endojen inhibitörü görevini üstlenerek serum katepsin S aktivitesini düzenler, preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşması sırasında serum sistatin C üretimi artarak katepsin S düzeyini azaltır (215). Bu bilgiler ışığında VKİ ile serum sistatin C düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde ilk kez çocuk ve ergen popülasyonlarında VKİ, yaş, cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basınçlarının serum sistatin C düzeyi ile ilişkisinin araştırıldığı Yunanlı 536 sağlıklı çocuk ve ergenlerde (295 erkek ve 241 kadın) bakılan serum sistatin C düzeyinin VKİ ( $p < 0.001$ ) ile anlamlı pozitif korelasyonun olduğu bildirilmiştir (136). Bununla birlikte yapılan literatür taramasında 59 Nijeryalı ergen ve çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada serum sistatin C düzeyinin vücut ağırlığı ile anlamlı ilişkisinin olmadığı görülmüştür (276).

Çalışmamızda sistatin C yönünden obez grup ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı (Tablo XI). Ayrıca VKİ ile sistatin C arasında bir bağıntı bulunmadı.

Proteinüri, renal disfonksiyonda sıkça karşımıza çıkan bir bulgudur (258). Obezite proteinüri ve glomerulosklerozun gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (52). Literatürde şişmanlık ve proteinüri ilişkisine ait ilk bilgilere 1923 yılında yayınlanan 1000 vakalılık erişkinlerde yapılan bir çalışma serisinde rastlanmıştır. Bu seride şişman vakaların yaklaşık 410’unda kalitatif olarak proteinüri olduğu belirtilmiştir. Cındık N. ve ark. (259) çocuklarda yaptığı bir çalışmada obez şişman çocuklarda normal kilolu çocuklara göre hafif düzeyde proteinüri olduğunu saptamış, fakat 24 saatlik idrarda ortalama protein atılımı yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını raporlamıştır (259). Literatüre bakıldığında şişman çocuklarda protein atılımının incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürde obez insanların diyabet ve hipertansiyon yokluğunda

bile proteinüri geliştirdiğini ve bu proteinüri devam ederse böbrek fonksiyon kaybı olabileceğini ve bu böbrek fonksiyon kayıp derecesinin serum kreatinin yanında proteinüri ile de takip edilebileceğini göstermiştir (34). Yine aynı çalışma düşük kalorili diyet ile beslenen VKİ>27 olan 30 aşırı kilolu olguda sadece %4 civarı orta derecede kilo kaybının bile proteinüride % 31,2 civarında bir azalmaya yol açtığını, tahmini GFH ve serum kreatinin düzeyi ile takip edilen böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir düzelme olduğunu göstermiştir (34). Bariatrik cerrahinin obezite aracılı dislipidemi ve insülin direncini zayıflatıp kan basıncını düşürdüğü gözlemlemiş ve aynı zamanda cerrahi yola kilo kaybının serum kreatinin ve proteinüri de azalmaya sebep olması, proteinürinin obeziteye bağlı böbrek hasarında önemli bir belirteç olduğunu, bu hasarın geriye dönmesi ve ya stabil kalmasında idrar protein atılımı derecesinin önemli olduğunu vurgulamaktadır (16,217). Kronik nondiyabetik proteinürik nefropatili obez hastalarda orta derecede kilo kaybının proteinüride belirgin bir azalmaya neden olduğu, kilo vermeyen aynı özelliklere sahip olguların proteinüri derecesinin artıp, böbrek fonksiyonlarının kötüleştiği görülmüştür. Bu çalışma obezlerde proteinürinin devam etmesi halinde FSGS gelişimi ile kronik böbrek hastalığına yol açtığını göstermiştir (35).

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre proteinürinin anlamlı yüksek bulunması, obezitenin proteinüriye yol açtığını göstermektedir (Tablo XI ). VKİ ile proteinüri arasında korelasyon olmayıp, VKİ ile mikroalbüminüri arasında korelasyon olması çocuklarda obeziteye bağlı glomerüler hasarlanmanın erken dönemde olduğunu, glomerüler hasarın derecesi az olduğu için kaybedilen proteinlerinin çoğunu mikroalbüminin oluşturduğunu düşündürdü (şekil 19). Çalışmamızda proteinüri ile bel kalça oranı arasında pozitif korelasyonun olması ve proteinüri ile VKİ arasında böyle bir korelasyonun olmaması obeziteye bağlı böbrek hasarı oluşumunda santral obezitenin periferik tipteki obeziteden daha fazla riskli olduğunu göstermiştir (şekil 17).

Normal glomerüler işlevlerin sürdürülmesi için glomerüldeki bazal membranın seçici geçirgen özelliği oldukça önemlidir. Bu seçici geçirgenlik herhangi bir sebeple bozulursa mikroalbüminüri gözlenir. Obezite ve metabolik sonuçları endotel disfonksiyonu için önemli bir risk faktörüdür (261). Mikroalbüminüri endotel disfonksiyonunun önemli bir belirteci olup, renal ve sistemik endovasküler hasarı göstermektedir (261). Hipertansif ve diyabetik hastalarda nefropati riskinin belirlenmesi için mikroalbüminüri önemli bir

tarama yöntemidir. İdrarda albümin atılımı glomerüler hasarlanma sonucudur. Ancak renal tübüler yaralanma ve fonksiyon bozukluğunda idrarla atılan albuminin erkenden artması kritik bir rol oynar (84,92).

MA, Tip-1 DM’li hastalarda böbrek tutulumunun erken belirtecidir. Diabetik olmayan hasta gruplarında ise renal vasküler hasarın bir göstergesi olup, gelecekteki kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir erken belirteçtir (261). Obezitenin metabolik sonuçlarının MA’nın en önemli sebebi olduğu bildirilmiştir. Literatürde obez Çinli yetişkinler üzerinde yapılan geniş katılımlı bir çalışmada normal sınırların üzerinde 24 saatlik mikroalbuminürinin metabolik sendrom gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu belirlenmiştir (120) .

Son klinik çalışmalar obezite ve adiponektin arasında negatif bir ilişki göstermektedir. Obezite ile ilişkili albüminüri ve böbrek fonksiyonlarının değişmesinde azalmış adiponektin seviyeleri düşündürmektedir. Farelerde adiponektinin zarar gördüğü çalışmalarda podosit işlevinin bozulup albuminüri geliştiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Sharma ve ark. yaptığı çalışmada adiponektin yıkılması podosit ayaksı çıkıntılarında füzyona neden olduğunu gösterdi. Eksojen adiponektin tedavisi ise farelerde podosit morfolojisini değiştirip albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir (228). Meyvis ve ark. 440 yetişkin obez hastada yaptıkları bir çalışmada obetede plazma düzeyi azalan adiponektin ile mikroalbuminüri arasında ters bir bağıntı olduğunu saptamış ve katılımcıların %10,9’unda mikroalbuminüri olduğunu bildirmişlerdir (135). Burgert ve ark. (262) obez ve pre-diyabetik gençlerde yaptığı bir çalışmada mikroalbuminüri prevalansını %10 olarak saptamışlar; Verhulst ve ark. (267) obez çocuklarda MA ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Farklı etnik gruplardan oluşan genç erişkinlerde 6 yıllık izlem sonucunda yapılan bir çalışmada Ferris ve ark. (264) MA’nın sadece ciddi obezite ( $VKİ > 38$ ) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu saptadılar. Yine benzer bir çalışmada Cesernus ve ark. yaptığı bir çalışmada aşırı kilolu ve obez çocuklarda üriner albümin ve mikroalbuminin seviyesinin yüksek olduğunu saptamış ve obez çocuklarda glomerüler hasarın yanında tübüler hasarın da belirteci olarak mikroalbuminüriyi kullanmayı önermişlerdir (131). Mikroalbuminürinin obez ve aşırı kilolu çocuklarda glomerüler ve tübüler hasarın erken belirteci olduğunu söyleyen bu çalışmaların yanında, literatürde Göknar ve ark. yaptığı çalışmada olduğu gibi sağlıklı ve normal kiloda kontrol

grubu ve obez çocuklardan oluşan çalışma grubu arasında mikroalbuminüri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (121,59). Falakaflaki ve ark. Hindistan’da yaptıkları obezite ile ilişkili böbrek hasarı çalışmasında obez ve kontrol grubunda mikroalbuminüri açısından fark olmadığını saptamıştır (59).

Biz çalışmamızda obez hasta grubu ile kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda bakılan mikroalbuminüri açısından anlamlı fark bulduk (Tablo 11). Çalışmamızda obez grupta MA’nın kontrol grubuna anlamlı yüksek bulunması obezitede MA’nın arttığını gösteren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda VKİ ile MA arasında pozitif korelasyon bulunması obeziteye bağlı böbrek hasarını göstermede mikroalbuminürinin önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (Şekil 19).

Obez ve kontrol grubunun tahminlemesi için yapılan multiple logistik regresyon analizinde protein değişkeni için hesaplanan odds ratio değeri anlamlı yüksek bulunması (odds ratio=6,62 ,  $p<0,01$ ) nedeniyle obez ve kontrol gruplarının tahmin edilmesinde proteinürinin önemli bir belirteç olduğu sonucuna varıldı.

N-acetyl-B-D-glukozaminidaz (NAG), idrar enzimleri arasında böbrek tübüler hasarının çok duyarlı bir belirteci olarak üzerinde en fazla araştırma yapılan enzimdir. (25). İdrarda NAG konsantrasyonlarının artması, proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunun belirtisidir. Renal vasküler ve tübüler hasarlanmaya yol açan olaylarda idrar NAG düzeyi artmaktadır. Proksimal tübüler hücre lizozomal glikozidi olan, glikoprotein ve proteoglikanların yıkımına yol açan NAG’ın idrarda artışı hipertansiyondaki böbrek etkilenme göstergelerinden biridir. Proteinüri ve tübüler fonksiyon bozukluğu oluşmadan önce görülen idrar NAG artışı, renal vasküler etkilenme ile glomerülün geçirgenlik ve lizozomal aktivitenin artmasına bağlıdır (25,26). NAG, böbrek fonksiyonlarında gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek zedelenmesinin şiddetini ölçmek için kullanılan erken evre renal etkilenme belirteçidir (25,26,211).

Diyabetik ve hipertansif nefropatili hastalarda mikroalbuminüri tespiti yüksek riskli hastalıkların belirlenmesinde mikroalbuminüri önemli bir belirteçtir. Üriner albumin atılımı glomeruler hasarın öncelikli sorunudur, ama renal tubuler hasar ve disfonksiyonunda albumin erken evrede artmaz. Literatürde proteinüri gelişiminden önce tübüllerde hipertrofiye benzer değişiklikler, iyon taşıma bozuklukları, bazal membran

kalınlaşması görülmüştür (65). Proksimal tübüller çeşitli metabolik ve hemodinamik faktörler sonrasında zedelenabilir. Renal tübüller hasarı değerlendirmek için üriner enzimler kullanılır. NAG proksimal tübüller hücrelerinin fizyolojik ekzositozu nedeniyle normalde idrarda düşük miktarda bulunur. Bazı insan glomerulonefritleri ve ratlara bağlı glomerulonefritlerde hücrelerin çeşitli toksik maddelere maruz kaldığı durumlarda NAG idrarda normalin üstünde atılır. Bazı glomerulonefrit çalışmaları açıkça ortaya koymuştur ki glomeruler kapiller duvarın geçirgenliğinin değişmesi sonucunda serum NAG izoenzimi tübüllerde reabsorbe edilememektedir. Bunun nedeni de glomerüler hasarlanma ile oluşan proteini reabsorbe etmek için tübüllerin daha fazla çalışması sonucu tübüller lizozomların aktifleşmesi sonucunda NAG sentez ve eksresyonunun artması ve tübülde aşırı miktarda artan NAG'ın tübüller kapasiteyi aşması olarak gösterilmektedir. Glomerülopatiye tübülopatisinde eşlik etmesi bu kapasiteyi aşan NAG'ın idrarla atılımına katkıda bulunur. Bazı çalışmalarda (65) glomerulonefritlerde proteinüri olmadan da idrar NAG miktarının arttığını göstermiştir.

Proksimal tübüller epitel hücreler tarafından sözülen proteinlerin tübüller tarafından anormal yüksek alımı sonucunda tübüllerde katabolizma olayları aktiflenip, katabolik bir sürecin bir parçası olan ekzositozda total lizozom aktifleşmesi nedeniyle artıp, normalde tübüllerde sentezlenip depo halde bulunan NAG'ın tübüller içine ekzositozuna neden olur. Tübüllerce kaybedilen NAG'ın telafi edilmesi için tübül içinde aşırı NAG sentezi olur, kısır bir döngüyle bu yeni sentez edilen NAG da tübüllere ekzositoz yoluyla verilip kaybedilir (65). Proteinürk hastalarda NAG atılımının progresif olmayıp zamanla azalmasının nedeni ciddi böbrek yetmezliğinin derecesinin artmasına bağlı olarak fonksiyon gören nefron ve tübüller hücrelerin azalmasına bağlanmıştır (65).

Literatürde üriner NAG atılımının obezite ile ilgili renal tübüller hasarlanmanın güvelinir ve erken bir belirteç olduğu görülmüştür (230) Obezite ile ilişkili renal hasarda NAG ın önemli bir erken belirteç olduğunu göstermek için Türk çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada, Göknar ve ark. obez hastalar kontrol hastaları ile kıyaslandığında idrar NAG mikrarının önemli derecede arttığını bulmuşlardır (65).

Obeziteye bağlı glomerüler hasarın yanında tübüller hasarın da olduğu düşünerek çalışmamızda tübüller hasarı ortaya koymak için idrar sodyum ve NAG düzeyi bakmayı amaçladık. Bizim çalışmamızda obez hasta grubu ile kontrol hasta grubu arasında idrar

NAG atılımı açısından fark saptanmadı (Tablo XI ). VKİ ile NAG arasında korelasyon görülmedi. Bu sonuç obez çocuklarda erken evrede proteinüri şiddetli olmayınca , proteinüriye bağlı tübüler hasarlanmanın hemen ortaya çıkmadığını, proteinüri artarsa NAG eksositozunun da artıp üriner NAG atılımının artacağına bize düşündürmüştür. Çalışmamızda üriner NAG ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında korelasyon olmaması hipertansiyonun obez çocuklarda erken evrede tübülopati yapmadığı sonucuna bizi ulaştırmıştır.

İdrar sodyum atılımı, tübüler bütünlüğü saptamak amacıyla sık kullanılan bir testtir. Vücut sıvıkompozisyonu, özellikle ekstrasellüler sıvı hacmi, sodyum atılımı ile (aldosteronve atriyal natriüretik peptid hormonal etkisi tarafından) düzenlenir. Sodyum geriemi, özellikle hücre dışı hacim azalması durumunda önemli miktarda enerji gerektirir.Oligüri atakları durumunda, akut böbrek hasarının hacim azalmasından ayırt edilmesi için idrar sodyum seviyesinden yararlanılır.Hücre dışı hacim daralması karşısında beklenen uygun yanıt, sodyum ve su korunması olacaktır. Bu nedenle, fraksiyonel sodyum atılımı düşük yani %1 den az olacaktır. Akut tübülernekroz gibi tübüler hasar meydana gelmişse, fraksiyonel sodyum atılımı uygunsuz olarakyükselcek ve %2'nin üzerine çıkacaktır (10). Gökmar ve arkadaşlarının obez çocuk ve normal çocukların böbrek etkilenmesini gösteren erken belirteçler çalışmasında obez ve kontrol grubun arasında fraksiyone sodyum atılımında fark olmadığını göstermiştir (65). Literatürde bir çalışmada 24 saatlik idrarda sodyum ve potasyum atılımı ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceleyen 1906 katılımcının katıldığı ve bu katılımcılardan 471 kişinin metabolik sendromlu olduğu bir çalışmada, idrar sodyum atılımının metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna kıyasla önemli derecede arttığı görülmüştür. İdrar sodyumunda her 100 mmol/dl artış için metabolik sendromun %29, santral obezitenin %63, kan basıncı yüksekliğinin %22, trigliserit yüksekliğinin %21 artışı görülmüştür. Bununla birlikte potasyum atılımı ile metabolik sendrom arasında belirgin bir ilişki görülmemiştir (233). Literatürde bir çalışmada obez grupta normal kilolulara göre daha fazla 24 saatlik idrar sodyum olduğu ve bu üriner sodyum atılım artışının sistolik ve diastolik kan basıncı, hipertansiyon prevalansı arasında pozitif yönde güçlü ilişki görülmüştür (243). Literatürde 24 saatlik idrarda sodyum atılımının abdominal obezite ve VKİ'nin artışı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (248). Baudrand ve ark. (250) VKİ ile artmış üriner sodyum atılımı arasında ilişki olmadığını göstermiştir.



Çalışmamızda 24 saatlik idrarda sodyum atılımı açısından obez grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı (Tablo XI). Bizim çalışmamızda da abdominal obezitenin belirteçlerinden olan bel kalça oranı ile üriner sodyum atılımı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon, VKİ ve üriner sodyum atılımı arasında orta dereceli pozitif korelasyon görüldü (Şekil 21,24). Bu sonuç bize bel kalça oranı ve vücut kitle indeksi artıkça tübülöpatinin arttığını, tübülöpatiyi erken dönemde göstermede 24 saatlik üriner sodyum atılımının 24 saatlik NAG'dan daha değerli bir belirteç olduğunu düşündürdü. Çocuklardaki böbrek etrafındaki yağ dokusu yetişkin düzeyde olmadığı için böbrek etrafındaki yağlar henle kulpuna baskı yapıp daha fazla miktarda sodyum ve klor emilimi gerçekleştirecektir. Çalışmamızda sodyum tutulumunun artmayıp aksine idrar atılımının artması 'perinefritik yağ dokusunun böbreğe baskısı artıkça sodyum tutulumu artar' hipotezini desteklediğini gösterir.

Otuz iki ülkede çok merkezli yapılan bir çalışmada 24 saatlik idrar sodyum atılımında 100 mmol/dl artış olduğunda sistolik kan basıncında en az 2,2 mmHg artış olduğunu göstermiştir (246). Bununla birlikte Stolarz-Skrzypek ve ark. (247) yaptığı bir çalışmada 24 saatlik üriner sodyum atılımı ile kan basıncı yükseklikleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da üriner sodyum atılımı ile sistolik ve diastolik tansiyonlar arasında orta derecede pozitif korelasyon görüldü (Şekil 38,42). Bu bilgi obezitede glomerulopati oluşumunda hipertansiyonun da etkili olduğu konusunda bizi düşündürdü.

Çalışmamızda 24 saatlik üriner sodyum atılımı ile mikroalbuminüri ve proteinüri arasında pozitif korelasyon olması obezitede tübülöpati ve glomerulöpatinin birlikte görüldüğünü bize düşündürdü (Şekil 22,23).

Sodyum ultrafiltratı glomerüler yüzey alanı ile ilişkilidir. Glomerüler yüzey alanı genişledikçe sodyum daha fazla ultra filtrata geçer. Çalışmamızda sağ ve sol böbrek volümleri ile 24 saatlik üriner sodyum atılımı arasında pozitif korelasyon görüldü (Şekil 30,31). Buda bizi glomerülomegali olması nedeniyle sodyumun artan glomerüler yüzey alanı nedeniyle daha fazla ultrafiltrata geçtiğini ve tübülöpatininde olması sebebiyle bu fazla sodyumun üriner atılıma uğradığı görüşüne varıldı.

TGF- $\beta$  böbrek ve diğer organların kronik hastalıklarının fibrozisinde rol alan fibrojenetik sitokindir. TGF- $\beta$  doğrudan hücre dışı matris bileşenlerinin sentezini uyarıp fibrozis ve skleroz yapıcı etkisi vardır. TGF- $\beta$  sentezi genellikle dokudaki hasarlanmayı takiben, ekstrasellüler matriksteki kollajen dengesini değiştirecek şekilde artar. Kollajen dengesindeki değişiklikler, kollajenin üretimindeki artma, kollajenoliziste azalma ve matriks proteinlerinin sentezinin artması sonucunda meydana gelir. TGF- $\beta$  fibrojenizde önemli bir faktördür ve kronik allograft nefropati ve diğer kronik nefropatiler patogeneğinde rol aldığı görülmüştür. İnsulin direncine bağlı olarak artan glikoz düzeyi ve glikasyon ürünleri ekstrasellüler matriks proteinlerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak bazal membran kalınlaşmasına ve glomerulosklerozun oluşmasına sebep olur. İnsulin renal proliferatif etkilerine ek olarak insülin mezengiyal TGF- $\beta$  üretimini arttırarak renal fibroze sebep olur. İnsulin ayrıca proksimal tübül epitel hücrelerinden TGF- $\beta$  üretimini arttırarak tip IV kollajen artışına yol açarak ekstrasellüler matriks genişlemesine neden olur. Renal hastalıklarda artan anjiyotensin-2, TGF- $\beta$ 1 ve PAI-1 sentezini uyararak etki gösterir. PAI-1 tarafından plazminojen aktivasyonu inhibisyonu ve yeterli plazmin üretiminin olmaması plazmin aracılı ekstrasellüler matriksin yıkımını azaltır ve bunun sonucunda renal fibrozis artmaktadır (207). Kronik böbrek hastalıklarının çoğu proteinüri ile seyrederek ve bu proteinüri kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Proteinürinin böbrek hastalıkları için kötü bir prognostik faktör olmasının sebebi hem direkt toksik etkisinden hemde IL-1, IL-8, TNF alfa, TGF- $\beta$  gibi inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan maddelerin sentezini artırmasıdır.

Literatürde yaşları  $51 \pm 16$  olan ağır nefrotik düzeyde proteinürisi olan 25 yetişkin hastada üzerinde yapılan bir çalışmada idrarda TGF- $\beta$  atılımının 24 saatlik protein atılımı ile doğru orantılı olduğu, immune süpresif tedaviyle 24 saatlik saatlik protein atılımı azalınca idrar TGF- $\beta$  atılımının da azalmış olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada yapılan böbrek biyopsilerinde immünohistokimyasal yöntemlerle hem tübülointerstisyel alanda protein ve TGF- $\beta$  mRNA artışının bariz olduğu, glomerüler mezengiyal alandada TGF- $\beta$  mRNA artışı görüldüğü ve bu artışların tübülointerstisyel alanda fibroze, glomerüler alanda skleroza neden olduğu bildirilmiştir (257). Ayrıca yapılan başka çalışmalar, TGF- $\beta$ 1'in damar tonusunun kontrolünde önemli rolü olan, bugüne kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör madde olarak kabul edilen ve kronik böbrek yetmezliği gelişimine potansiyel katılımı olan endotelin-1 (ET-1) üretimine katkıda bulunduğunu

göstermiştir (36). Böbreklerde yapısal değişiklikler hızlı kilo alımından sonra birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Literatürde yalnızca 7-9 hafta yüksek yağlı bir diyet alan köpeklerde, bowman kapsülünde genişleme olduğu, glomerüler hücre çoğalmasını arttığı, mesanjiyal matriksi artırdığı, bazal membran kalınlaşmasına yol açıp ve glomerüler transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  ekspresyonu arttığı görülmüştür (66).

TGF- $\beta$ 'nin obeziteye bağlı böbrek etkilenmesinde glomerüler skar, tübülointertisyel alanda fibrozis yaptığını gösteren çalışmalar daha önce yetişkinler üzerinde yapılmış olup, literatürde taranabildiği kadarı ile obez çocuklara yönelik TGF- $\beta$  ve renal hasar ilişkisini açıklayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız bu ilişkiyi gösterme bakımından ilk çalışma olabilir. Çalışmamızda obez grup ile kontrol grubu arasında üriner TGF- $\beta$  atılımı açısından fark görülmedi (Tablo XI). VKİ ile TGF- $\beta$  arasında korelasyon görülmedi. Çalışmamızda TGF- $\beta$  ile ilgili elde ettiğimiz bu sonuçla obez çocuklarda erken dönemde glomeruloskleroz ve tübülointertisyel fibrozis gelişmediği fikrini uyandırdı. Yetişkinlere ait literatür bilgisinde glomeruloskleroz ve tubulointertisyel fibrozis gelişiminin proteinürinin şiddetine ve süresine bağlı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda VKİ ile mikroalbuminürinin korele olup, protein ile VKİ'nin korele olmaması renal hasarın daha mikroalbuminüri seviyesinde olduğunu ve mikroalbuminüri seviyesindeyken TGF- $\beta$  artışının olmadığını düşündürdü (Şekil 19). TGF- $\beta$  ile böbrek hacimleri arasında korelasyon olmaması da obezitede erken dönemde glomeruloskleroz yerine glomerulomegali olduğunu ve obeziteye maruziyet artıkça bu glomerulomegalinin glomeruloskleroz yönünde değişeceğini bize düşündürmüştür.

Böbrek hacminin nefron sayısı ile direkt ilişkili olduğuna inanılmaktadır, Literatürde obezite ile ilişkili glomerulomegali saptanmasında VKİ'nin kullanılmasının abdominal yağ ölçen çeşitli bilgisayarlı tomografi yöntemlerinden daha iyi olduğu saptayan bir çalışmaya da rastladık (259). Dinkel ve ark. (220) 325 çocukta yaptıkları çalışmada böbrek hacminin en iyi ağırlık ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Doğan ve ark. (224) 0-14 yaş arası 506 sağlıklı çocukta böbrek boyutlarının normal sınırlarının saptanması amacıyla yaptıkları çalışmada kilo arttıkça organ boyutlarının da bu artışa paralel olarak arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda daha önceki benzer çalışmalarda olduğu gibi obez grup ile kontrol grubu arasında böbrek hacimleri arasında anlamlı fark

görüldü. Böbreğin volümetrik ölçümü böbrekteki fonksiyonel ünite sayısının indirekt ölçümüdür.

Cohen ORG'nin en çarpıcı özelliğinin glomerulomegali olduğunu tarif etmiştir. Böbrek biyopsilerinde gözlenen glomerulomegali obezite ile ilişkili FSGS de glomerul çapı (ortalama 256+/- 24 mikron), idiopatik olarak görülen FSGS' nin glomerüler çapından(198+/- 26 mikron) çok daha büyüktür (182). Yine Japonya'da yapılan 2 obez çocuğun böbrek etkilenmesini anlatan çalışmada her iki obez olduda yapılan böbrek biyopsilerinde, olgular yaşlarına göre kıyaslandığında her iki olguda glomerulomegali tespit edildi. (218).

Literatürde yapılan bir çalışmada obez bireylerde yapılan böbrek biyopsilerinde en sık görülen lezyonun glomerulomegali olduğunu gösterdi (232). Chakker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek biyopsi örneğinde her renal kortikal alana düşen nonsklerotik glomerül sayısı böbrek dansitesi olarak hesaplanmıştır. Biyopsi sonuçlarında obeziteye bağlı glomerülopatisi olan hastaların böbrek dansitesi ( $1,7\pm 1,0 \text{ mm}^2$ ), Ig A nefropatili hastalarda ( $3,5\pm 1,5 \text{ mm}^2$ ) , böbrek nakli dönürlerinde ( $3,1\pm 1,0 \text{ mm}^2$ ) hesaplandı. Obez hastaların böbrek dansitesi diğer iki gruba göre anlamlı düşük olması, dolaylı olarak glomerulomegaliyle ilişkilendirildi. Yine aynı çalışmada obeziteye bağlı glomerülopati olan olgularda direkt olarak glomerulomegali görülmüştür (232). Literatürde obeziteye bağlı böbrek etkilenmesinde glomerulomegali olduğu görülünce çalışmamızda obezite ve glomerulomegali ilişkisini göstermeyi amaçladık. Bu sebeple USG gibi non invaziv bir yöntemle böbrek hacmini hesaplamak için Oswald formülü (böbrek hacmi =uzunluk x kalınlık x en x 0,5233) kullanılarak böbrek hacimleri hesaplandı. Renal USG ile non invaziv hacim ölçümleri için Oswald ve arkadaşlarının (234) yaptığı normal çocukların böbrek hacimlerinin hesaplandığı eğriler kullanıldı. Obez grupta 9 kişinin sağ böbrek hacmi, 11 kişinin de sol böbrek hacmi +2 SDS olarak hesaplanırken, kontrol grunda hiç bir çocukta sağ ve sol böbrek hacimleri + 2 SDS de görülmedi (Tablo XII, Şekil 25). Obez grup ile kontrol grubu böbrek hacim persentilleri arasında anlamlı olarak fark görüldü. VKİ ile sağ ve sol böbrek hakim persentilleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon olması literatürdeki VKİ artıka böbrek hacminin arttığını destekler nitelikteydi (Şekil 26,27). Sağ ve sol böbrek hacimleriyle GFH arasında pozitif korelasyon bulundu (Şekil 28,29). Bu korelasyon glomerulomegali artıka

filtrasyon alanının artıp GFH'ın arttığını göstermektedir. Sağ ve sol böbrek volümleriye sodyum atılımı arasında pozitif korelasyon olması glomerülomegaliye uğrayan glomerülde bowman kapsülünden filtrasyonla birim zamanda geçen sodyum miktarının daha yüksek olduğunu , bu glomerülomegaliye eş olarak tübül boyutlarında herhangi bir değişimin olmaması nedeni ile bu sodyumun yeteri kadar emilmeyip sodyum atılımına neden olmaktadır (Şekil 30,31). Çalışmamızda idrar (24 saatlik) sodyum atılımının obez grupta kontrol grubuna göre artmış olması bu düşüncelerimizi desteklemektedir (Tablo XI). Yine çalışmamıza baktığımızda sağ ve sol böbrek volümleri ile TGF- $\beta$  arasında korelasyon olmaması glomerüllerde fibrotik değişikliklerin ve glomerulosklerozun daha gelişmediğini, olayın daha glomerülomegali safhasında olduğunu ve obeziteye bağlı böbrek etkilenmesinde olayın önce glomerülomegali şeklinde başladığı ve obeziteye maruziyet süresi arttıkça glomeruloskleroz ve FSGS geliştiği sonucuna bizi ulaştırmıştır. Bu sonuç bu konuyla ilgili literatürde yapılmış diğer çalışmalarını desteklemektedir.

Abdominal yağlanma obezite ile ilgili metabolik ve kardiyovasküler olayların gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Abdominal yağ dokusunun artmasıyla salınan adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle başta insülin direnci olmak üzere obezitede görülen komplikasyonların tetiği çekilmiş olur (265). Bu komplikasyonlardan en önemli olanlardan biri de kan metabolik sendroma bağlı oluşan kan basıncı yüksekliğidir. Çocukluk çağında hipertansiyon erişkin döneme göre daha az görülmesine rağmen son yıllarda prevalansında önemli oranda artış saptanmıştır (266). Obezite kaynaklı hipertansiyon sorumlu olan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasına rağmen, hipertansiyon patogenezinde endotel disfonksiyonu önemlidir ve obezitede yağ dokusunda salınan inflamatuvar sitokinler endotel üzerinde etki ederek ve vasküler kontraktileti etkiler ve hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynar (13). Etyolojide anormal böbrek fonksiyonlarının da hipertansiyon gelişimi ile yakından ilgili olduğu bulunmuştur. Obez bireylerde aşırı böbrek sodyum geri emiliminin olması ve bu sodyum düzeyinin onkotik basınç artmasına neden olarak ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesi, obezitede aktifleşen RAAS, yağ dokusundan salınan adipokinlerin ve insülin direncinin sempatik sinir sistemini aktifleştirmesi obez bireylerde meydana gelen hipertansiyonu açıklamaktadır. Yüksek kan basıncı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, RAAS aktivasyonu, obeziteye bağlı inflamasyon ve metabolik anormallikler kronik böbrek genişlemesi ve artan GFH ile birleşince böbrek hasarı şiddetlenir. Obeziteye ve obeziteye sekonder gelişen

hipertansiyonun neden olduğu glomerülopatide bu hipertansiyonun yıllar içerisinde malingleşmesine neden olmaktadır (126,127,132).

Gençlerde kan basıncı değerleri son on yılda obeziteye paralel olarak artış göstermiştir. Sorof ve ark. (268) okul çocuklarında hipertansiyon prevalansının, VKİ değerlerinin 5 persentilden 95 persentile yükselmesiyle beraber arttığını raporlamışlardır. Pre-hipertansiyon prevalansı da çocukluk çağı boyunca kilo alımının bir sonucu olarak özellikle de adölesanlarda artmaktadır. Obezitenin kan basıncını yükselttiği yapılan deneysel çalışmalar desteklemektedir. Obezlerde kilo kaybının normotansif veya hipertansif obez kişilerde kan basıncını düşürdüğü ve aşırı kilo alımının hipertansiyon gelişimi ile yakından ilişkisi olduğu bildirilmiştir (126,127,132). Deneysel hayvan çalışmaları uzun süre boyunca yüksek yağlı diyet ile indüklenen aşırı kilo alımı ile, kan basıncının sürekli bir artış gösterdiğini saptamıştır (250-256). Yine başka klinik çalışmalar da aşırı kilo almanın esansiyel hipertansiyonda önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Sadece % 5 -10 kilo kaybının hipertansif obez kişilerde kan basıncını düşürüp ilaç ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Klinik çalışmalar hipertansiyonun gelişiminde kilo alımının etkisini ve hipertansiyonun birincil korunmasında kilo kaybı etkinliğini göstermiştir (363). Şişman çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda VKİ arttıkça kan basıncında artış saptanmıştır (117,121). Chioloro ve ark. (101) sistolik ve diastolik kan basıncının VKİ ile pozitif korele olduğunu saptamıştır. Literatürde obez bireyler de VKİ'deki azalmanın yüksek olan kan basınçlarının azalmasıyla pozitif korelasyon içinde olduğunu gösteren çalışmalar vardır (116).

Çalışmamızda obez hastalarda kontrol grubuna göre sistolik ve diastolik kan basınçlarının daha yüksek olduğunu saptadık (Tablo XIV, Şekil 32,34). Çalışmamıza göre obezite tansiyon gelişiminde etkili bir faktördür. VKİ artışı ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında pozitif yönde yüksek korelasyon bulunması, literatürde bahsedildiği üzere VKİ artışı ile sistolik ve diastolik tansiyon yükseklikliği riskinin arttığını gösterdi (Şekil 33,35). Sistolik kan basıncı ile kreatinin arasında pozitif korelasyon olması ve böyle bir korelasyonun diastolik kan basıncı ile kreatinin arasında olmaması obez hastalarda sistolik kan basıncı yüksekliğinin diastolik kan basıncı yüksekliğine göre KBH için daha riskli olduğunu gösterdi (Şekil 36). Sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncının mikroalbuminüri ve sodyum atılımı ile pozitif yönde korelasyon göstermesi obez olgularda

arteryel kan basıncı yüksekliğinin hem glomerulopati hem de tübülopati patogeneğinde önemli rolü olduğu sonucuna ulaşıldı (Şekil 37,38,41,42). Arteryel kan basıncı yüksekliklerinin proteinüri ile değil de, mikroalbuminüri ile korele olması hipertansiyonun erken evre belirteci olarak proteinürinin değilde mikroalbuminürinin kullanılmasının daha sağlıklı olduğunu, diyabetik nefropatide olduğu gibi hipertansif böbrek hastalığında glomerüler lezyonun ilk habercisinin mikroalbuminüri olduğu sonucuna bizi ulaştırdı. Sistolik kan basıncı yüksekliği ve diastolik kan basıncı yüksekliğinin sağ ve sol böbrek hacimleri ile korelasyon göstermesi hipertansiyonun obez çocuklarda yetişkin obez olgulara kıyasla endotel disfonksiyonu, glomerüler hasar ve glomeruloskleroz gibi değişikliklere henüz yol açmadığı, sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 39,40,43,44). Obeziteye maruziyet süresi arttıkça glomerüler hasar, endotelyal hasar, artan mikroalbuminüri ve tetiklenen TGF- $\beta$  gibi fibrotik sitokinler sonucunda böbrek hacminde küçülme görüleceği düşünülmektedir. Çalışmamızda sistolik ve diastolik kan basıncı ve TGF- $\beta$  arasında korelasyon olmaması da bu düşüncelerimizi desteklemektedir. Obez gruptaki bu aşırı kilo fazlalığı yetişkin dönemde de uzun yıllar devam ederse hipertansiyonla TGF- $\beta$  pozitif yönde korelasyon göstereceği ve böbrek volümlerinde küçülmeye doğru gideceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda serum keratin, sistatin C düzeyleri ve GFH açısından obez grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmaması çocuklarda obeziteye bağlı böbrek hastalığının erken evresinde böbrek fonksiyon testlerinin ve böbrek filtrasyon kapasitesinin normal olduğunu, erken evrede böbrek fonksiyonlarını ve GFH'ni bozacak derecede ciddi böbrek hasarlanmasının olmadığını, obeziteye maruziyet arttıkça ciddi böbrek hasarlanmasının olabileceği sonucuna bize ulaşıldı. Obez grubu ve kontrol grubu arasında idrar NAG atılımı açısından anlamlı fark olmaması , idrar sodyum atılımı açısından anlamlı fark olması erken tübülopatiyi göstermek için idrar sodyumunun idrar NAG'a göre daha iyi bir belirteç olabildiğini bize düşündürdü. Çalışmamızda obeziteye bağlı böbrek hasarlanmasında glomerüler hasarın erken belirteci olarak mikroalbuminürinin, tübüler hasarın erken belirteci olarak 24 saatlik idrar sodyum atılımının kullanılabilceği sonucuna ulaşabiliriz. Obez çocukların böbrek hacmi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu için ORG'nin çocukluk çağında erken evrede glomerülomegali şeklinde seyredip, yaş ilerledikçe glomeruloskleroza ilerleyebileceği sonucuna ulaşıldı. Çocuklarda obeziteye bağlı böbrek hasarında idrar TGF- $\beta$  atılımının erken dönemde normal olduğu,

glomerülöpati ve tübülopati ilerledikçe TGF- $\beta$  atılımının artabileceği ve bu artışın glomerüllerde skleroz, tübüllerde fibrozis yapıp böbrek hasarını daha da artırabileceğini düşündük. Çalışmamız obezitenin hipertansiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdi. Arteriyel kan basınçları, proteinüri, sodyum atılımının BKO ile korele olması santral obezitenin daha çok böbrek hasarına yol açabileceğini düşündürdü.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

1.VKİ ile bel çevresi ( $r=0,878,p<0,01$ ) arasındaki bağıntının, VKİ ile bel kalça oranı arasındaki bağıntıdan ( $r=0,304,p<0,01$ ) daha yüksek derecede olması bel çevresinin çocuklarda obeziteyi göstermede bel kalça oranından daha değerli olduğunu göstermiştir.

2.Obez grubun ortalama serum kreatinin ( $0,58\pm0,09$ ) düzeyi ile kontrol grubunun ortalama serum kreatinin düzeyi ( $0,60\pm0,10$ ) arasında fark olmaması ( $p>0,05$ ) obeziteye bağlı böbrek hastalığında erken evrede böbrek fonksiyonlarının normal olduğunu göstermiştir.

3.Obez grubunun ortalama serum sistatin C ( $792,45\pm182,13$ ) düzeyi ile kontrol grubunun ortalama serum sistatin C düzeyi ( $830,34\pm188,67$ ) arasında fark olmaması ( $p>0,05$ ) obeziteye bağlı böbrek hastalığında erken evrede böbrek fonksiyonlarının normal olduğunu göstermiştir.

4.Obez grubun ortalama GFH değerleri ( $80,02\pm10,31$ ) ile kontrol grubunun ortalama GFH değerleri ( $80,97\pm12,86$ ) arasında fark olmaması ( $p>0,05$ ) obeziteye bağlı böbrek hastalığında erken evrede böbrek filtrasyon fonksiyonunun normal olduğunu göstermiştir.

5.Obez grubun GFH ile VKİ arasında pozitif kolerasyon olması ( $r=0,257, p<0,05$ ) VKİ artıka glomerüler hiperfiltrasyonun artacağı sonucuna ulaştırmıştır.

6.Obez grubun ortalama proteinüri düzeyi ( $4,65\pm2,20$ ) ile kontrol grubunun ortalama proteinüri düzeyi ( $2,79\pm1,39$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması ( $p<0,01$ ) obeziteye bağlı böbrek hastalığında proteinürinin iyi bir belirteç olduğunu düşündürmüştür.

7.Obez grupta ortalama mikroalbuminüri düzeyi ( $13,28\pm6,78$ ) ile kontrol grubunun ortalama mikroalbuminüri düzeyi ( $9,35\pm11,02$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması ( $p<0,01$ ) obeziteye bağlı böbrek hasarını göstermede mikroalbuminürinin iyi bir belirteç olduğunu düşündürmüştür.

**8.**Obez grupta VKİ ile proteinüri arasında korelasyon ( $r=0,100$ ,  $p>0,05$ ) olmayıp VKİ ile mikroalbüminüri arasında pozitif korelasyon ( $r=0,290$ ,  $p<0,05$ ) olması obeziteye bağlı böbrek hasarlanmasının erken evresindeki bazal membranın minimal hasarlanmasını göstermede mikroalbüminürinin proteinüriden daha iyi belirteç olduğunu göstermiştir.

**9.**Obez grupta bel kalça oranı ile proteinüri arasında pozitif korelasyon olması ( $r=0,272$ ,  $p<0,05$ ) , bel kalça oranı ile idrar sodyum düzeyi arasında pozitif korelasyon ( $r=0,227$ ,  $p<0,05$ ) olması santral obezitenin periferal obeziteden daha fazla glomerülopati ve tübülopati geliştirdiğini göstermiştir.

**10.**Obez grupta idrarda ortalama TGF- $\beta$  düzeyi ( $538,21\pm 467,05$ ) ile kontrol grubunun idrarda ortalama TGF- $\beta$  düzeyi ( $375,56\pm 409,40$ ) arasında istatistiksel olarak fark olmaması ( $p>0,05$ ) obeziteye bağlı böbrek hastalığının erken evresinde glomerüloskleroz ve tübüler fibrozisin gelişmediğini bize düşündürmüştür.

**11.**Obez grupta idrarda ortalama NAG düzeyi ( $22,71\pm 8,15$ ) ile kontrol grubunun idrarda ortalama NAG düzeyi ( $21,39\pm 8,03$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması ( $p>0,05$ ) obeziteye bağlı tübülopatide erken evrede idrar NAG düzeyinin normal olduğunu göstermiştir.

**12.**Obez grupta idrarda ortalama sodyum atılımı ( $171,63\pm 91,16$ ) ile kontrol grubunun idrarda ortalama sodyum atılımı ( $109,56\pm 47,15$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması ( $p<0,05$ ), idrar sodyum atılımı ile VKİ arasında pozitif korelasyon ( $r=0,455$ ,  $p<0,01$ ), idrar sodyum atılımı ile bel kalça arasında pozitif korelasyon ( $r=0,227$ ,  $p<0,05$ ) olması obeziteye bağlı tübülopatinin erken belirteci olarak idrar idrar sodyum atılımının kullanılabilceği görüşüne ulaşmamızı sağlamıştır.

**13.**Sağ böbrek hacim persentili ( $x^2=9,184$ ,  $p<0,05$ ) ile sol böbrek hacim persentillerinin ( $x^2=6,097$ ,  $p<0,05$ ) obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması obeziteye bağlı böbrek hasarlanmasının erken evresinde glomerülomegali olduğunu göstermiştir.

**14.**Sodyum ile sağ ( $r=0,286$ ,  $p<0,01$ ) ve sol böbrek hacimleri ( $r=0,240$ ,  $p<0,05$ ) arasında pozitif kolerasyon olması glomerülomegali artıkça sodyumun üriner atılımının daha çok arttığı konusunda bizi düşündürmüştür.

**15.**İdrar sodyum atılımı ile proteinüri arasında ( $r=0,282$ ,  $p<0,01$ ) olması ve idrar sodyum atılımı ile mikroalbuminüri ( $r=0,185$ ,  $p<0,05$ ) arasında pozitif kolerasyonlar olması tübülöpati ve glomerülopatinin birlikte olduğunun göstermiştir.

**16.**GFH ile sağ böbrek hacimleri ( $r=0,278$ ,  $p<0,01$ ) ve sol böbrek hacimleri ( $r=0,230$ ,  $p<0,05$ ) arasında pozitif kolerasyon olması glomerülomegali artıkça hiperfiltrasyonun arttığını göstermiştir.

**17.**Obez grupta ortalama sistolik ( $121,98\pm 11,81$ ) ve ortalama diyastolik( $77,09\pm 8,04$ ) kan basınçları değerlerinin, kontrol grubunun sistolik ( $106,16\pm 13,04$ ) ve diastolik( $65,00\pm 9,13$ ) kan basıncı ortalamasına göre anlamlı yüksek bulunması ( $p<0,01$ ), sistolik kan basıncı persentil değerlerinin ( $\chi^2=36,161$ ,  $p<0,01$ ) ve diastolik kan basıncı persentillerinin ( $\chi^2=28,644$ ,  $p<0,01$ )obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması, VKİ ile sistolik( $r=0,788$ ,  $p<0,01$ ) ve diastolik( $r=0,699$ ,  $p<0,01$ ) tansiyonlar arasında pozitif kolerasyon olması obezitenin hipertansiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunun göstermiştir.

**18.**Bel kalça oranı ile sistolik ( $r=0,257$ ,  $p<0,05$ ) ve diastolik ( $r=0,341$ , $p<0,05$ ) tansiyonlar arasında pozitif kolerasyon olması santral obezitenin hipertansiyon gelişimini periferik obeziteye göre daha fazla artırdığını göstermiştir.

**19.**Obez çocukların öngörülmesinde proteinürinin önemli bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (odds ratio= $3,692$ ,  $p<0,01$ ).

**20.** Obeziteye bağlı böbrek hasarını erken evrede gösteren belirteçler ile obez çocuklarda böbreğin glomerüler ve tübüler düzeyde hasarlanmasının erken dönemde gösterilmesi ve obezitenin neden olabileceği erken böbrek hasarının ortaya çıkarılması ile ileri yaşlarda obeziteye bağlı böbrek hasarlanmasının ve bu hasarlanmaya bağlı ileri zamanlarda gelişebilecek böbrek yetmezliğinin önüne geçebiliriz.

## ÖZET

### OBEZ ÇOCUKLARDA BÖBREK ETKİLENMESİ

Son yıllarda artış gösteren son dönem böbrek hastalığı insidansı dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son dönem böbrek hastalığı için modifiye edilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi önleyici stratejilerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin böbrek hastalığı riskini artırdığını ve prognozunu etkilediğini göstermiştir. Obezite ile böbrek hastalıkları arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunu yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Çocuklar üzerinde obeziteye bağlı böbrek etkilenmesini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Obezite ile ilgili böbrek hastalıklarının başlangıcı asemptomatik ve sinsidir. Obezite ile ilişkili olarak adlandırılan glomerülopati (ORG) primer glomerüloskleroz olmadan obeziteye sekonder gelişen glomerülopatiyi tarifler. ORG'nin patofizyolojik mekanizması halen tam olarak anlaşılmamıştır. Obeziteye bağlı böbrek hasarlanmasına dair çalışmalarda glomerüller düzeyinde hasarlanmalar üzerinde daha çok çalışılmış olup, tübülüpati gelişimini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Obezite ile ilişkili nefropati (ORG) morfolojik olarak fokal segmental glomeruloskleroz veya glomerulomegali şeklinde görülmektedir.

Çalışmamızdaki amacımız obez çocuklarda böbrek etkilenmesini araştırmak ve obezite ile ilgili belirteçlerle böbrek hasarı göstergelerini karşılaştırmaktır.

Çalışmaya çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran, VKİ  $\geq$  95 percentil olan, bilinen bir hastalığı bulunmayan, ilaç kullanmayan ve yaşları 6-18 yaş arası değişen 43 obez çocuk çalışma grubu olarak ve çalışma grubuyla benzer yaş, sosyodemografik özellikler ve cinsiyete sahip, kronik hastalığı bulunmayan VKİ  $<$ 85 percentil olan 43 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda kilo, boy, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı, bel kalça oranları hesaplandı. Kanda kreatinin, sistatin C düzeyleri ve 24 saatlik idrarda mikroalbumin, protein, Nasetil- $\beta$ -D glukozaminidaz, sodyum ve TGF- $\beta$  düzeyleri çalışıldı. Schwartz formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplandı. Ultrasonografik olarak böbrek boyutları ve hacmi ölçüldü. istatistiksel değerlendirmede ki-kare, t testi, Mann Whitney U, değişkenlerin bir biriyle olan

korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation ve Kendall'stau-b testleri kullanıldı.  $p < 0,005$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Değerlendirmelerimiz sonucunda çalışma grubunda kontrol grubuna göre bel kalça oranı, sistolik ve diastolik kan basınçları, 24 saatlik idrarda protein, mikroalbümin ve sodyum atılımı, sol böbrek ve sağ böbrek hacim persentilleri anlamlı yüksek bulundu. Her iki grup arasında serum sistatin C, serum kreatinin, GFH, 24 saatlik idrarda TGF- $\beta$  ve NAG atılımı açısından fark bulunmadı. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) ile sistolik ve diastolik kan basınçları, GFH, mikroalbümin, sodyum, sağ ve sol böbrek hacimleri arasında pozitif bağıntı bulundu. Kontrol grubunda bel kalça oranı (BKO) ile sistolik ve diastolik kan basıncı, protein ve sodyum arasında anlamlı bağıntı bulundu. GFH ve her iki böbrek hacmi arasında pozitif bağıntı bulundu. Sistolik ve diastolik kan basınçları ile her iki böbrek hacmi arasında pozitif bağıntı bulundu. Sistolik ve diastolik kan basınçları ile sodyum ve mikroalbümin arasında pozitif bağıntı bulundu.

Sonuç olarak, çocuklarda obeziteye bağlı böbrek hastalığında glomerüler hasarın erken belirteci olarak mikroalbüminüri, tübüler hasarın erken belirteci olarak 24 saatlik idrar sodyum atılımı kullanılabilir. Obez çocukların böbrek hacmi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu için ORG'nin çocukluk çağında erken evrede glomerülomegali şeklinde seyredip, yaş ilerledikçe glomerüloskleroza ilerleyebileceği sonucuna varıldı. Obezitenin hipertansiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterildi. Arteriyel kan basınçları, proteinüri, sodyum atılımının BKO ile kolere olması santral obezitenin daha çok böbrek hasarına yol açabileceği sonucuna ulaştırdı.

## ABSTRACT

### INFLUENCE OF OBESITY ON KIDNEYS OF CHILDREN

Incidence of nephropathy that increases recently became a global public health problem. It is important to determine the modifiable risk factors in order to develop preventive strategy for recently encountered nephropathy cases. Epidemiological studies indicate that obesity increases nephropathy risk and affect the prognoses. Most of the studies performed for correlation between obesity and nephropathy are carried out on adults. The studies which research about the influence of obesity on nephropathy in children are rather few. Start of nephropathy as a result of obesity is actually asymptomatic and insidious. Glomerulopathy (ORG) which is accepted to be in correlation with obesity describes glomerulopathy that develops secondary to obesity without primer glomerulosclerosis. Pathophysiological mechanism of ORG could not have been understood exactly yet. In the studies on kidney damage as a result of obesity, glomerular level damages are mostly focused on, and studies on tubulopathy development are very limited. Nephropathy correlated with obesity is morphologically seen as focal segmental glomerulosclerosis or glomerulomegali.

Our objective in our studies is to research the influence of obesity on nephropathy in obese children and to compare the kidney damage indicators with reference markers.

Study group was constituted of 43 obese children who have applied to the children health and pediatric clinic whose body mass indexes (BMI) are  $\geq 95$  without any known diseases, with no medicine administration between the ages of 6-18 and 43 healthy children whose body mass indexes (BMI) are  $\geq 85$  without any chronic diseases, with same socio-demographical characteristics and gender were included in the study as control group.

Measurement of weight, height, waist circumference, hip circumference, blood pressure was performed in all patients and control group and their waist hip proportions were calculated. The creatine, cystatin C levels in the blood and micro albumin, protein, N-acetyl- $\beta$ -D glucoseaminidase (NAG), sodium and transforming growth factor Beta (TGF- $\beta$ ) levels in urine within 24 hours were examined. Glomerular filtration speed (GFH) was

calculated by using Schwartz formula. Kidney dimensions and volumes were measured by ultrasonography. In statistical assessments chi-square, t-test, Mann Whitney U were used and in order to examine the correlation of the variables with each other Pearson Correlation and Kendall's tau-b tests were used.  $p < 0,005$  values were found significant statistically.

As a result of our assessments the waist hip ratio, systolic and diastolic blood pressures, protein, micro albumin and sodium discharge in urine in 24 hours and right kidney volume percentiles were found to have high significance. No significance determined in the results of serum cystatin C, serum creatinine, GFH, TGF- $\beta$  and NAG discharge in urine in 24 hours between the two groups. There was positive correlation between the body mass index and systolic and diastolic blood pressures, GFH, micro albumin, sodium, right and left kidney volumes of control group. The correlation between the waist hip ratio and systolic and diastolic blood pressure were found significant. There was positive correlation between GFH and both kidney volumes. There was positive correlation between systolic and diastolic blood pressure and both kidney volumes. There was positive correlation between systolic and diastolic blood pressure and sodium and micro albumin.

Conclusively, micro albumin can be used as the early marker of glomerular damage in nephropathy related to obesity in children and sodium discharge in urine in 24 hours can be used as the early marker of tubular damage. Since the kidney volume of obese children is found significantly high in comparison to control group, it is concluded that ORG develops as glomerulomegaly in the early ages of childhood and may develop further as glomerulosclerosis with increasing age. It is indicated that obesity is a particular risk in development of hypertension. Since arterial blood pressures, urine protein, sodium discharge are correlated with Waist Hip Ratio it is concluded that central obesity may cause more nephropathy diseases.

## KAYNAKLAR

- 1.Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds.). Structure and development of the kidney. Norman D Rosenblum. Clinical pediatric nephrology, second edition. Informa UK Ltd, 2007: 3-14.
- 2.Şirin A, Emre S, Nayır A, Tanman F, Bilge I. Üriner Sistem Ve Hastalıkları. Olcay N, Türkan E (Çeviri editörleri). Pediatri 2.Cilt 4.Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010: 1427-1431.
- 3.Yıldırım M:Ürogenital sistem. Resimli İnsan Anatomisi, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 2002
- 4.Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: Nelson textbook of pediatrics, ed 16, Philadelphia, 2000 WB Saunders, Chapters 516, 536.
- 5.Jones DP, Chesney RW: Development of Tubular Function, Clin Perinatol 19(1): 33-57, 1992
- 6.Robillard JE, Segar JL, Smith FG, et al: Regulation of sodium metabolism and extracellular fluid volume during development, Clin Perinatol 19(1): 15-31, 1992.:319-323
- 7.Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nephrology. Davis D. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition. Elsevier Philadelphia, 2008: 2163-221.
- 8.Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve Laboratuar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2006; 4: 133-45
- 9.Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa (Eds.).Development; embryology, glomerular circulation and function. Woolf AS, PiteraJE. Pediatric Nephrology, six edition. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2009:3-31.
- 10.Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa (Eds.). Clinical Methods; Clinical Evaluation, Laboratory Assessment and Investigation of Renal Function, Evaluation of Growth and Development. Aaron Friedman.Pediatric Nephrology, six edition. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2009: 475-599.



11. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds.). Clinical assessment of renal function. Schwartz GJ. Clinical pediatric nephrology, second edition. Informa UK Ltd, 2007: 61-143
12. Traynor J, Mactier R, Geddes CC. How to measure renal function in clinical practice. British Medical Journal 2006; 7: 733-7.
13. H. YAMAWAKI. Vascular Effects of Novel Adipocytokines. Focus on Vascular Contractility and Inflammatory Responses. Biol. Pharm. Bull. 2011; 34(3): 307-10
14. Coll E, Botey A, Alvarez L. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000; 36: 29-34.
15. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate?. Clinical Chemistry 2002; 48: 699-707.
16. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. J Am Soc Nephrol. 2003;14(6):1480–1486.
17. Finney H, Newman DJ, Thakkar H. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Archives of Disease in Childhood 2000; 32: 71-5.
18. Denis F, Geary, Franz Schaefer (Eds.). Laboratory Evaluation at Different Ages. Valerie Langlois. Comprehensive pediatric nephrology, 1st edition Inc. an affiliate of Elsevier Inc, 2008: 39-54.
19. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2024-31.
20. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hoffman W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations?. Clin Biochem 2007; 40: 153-61.
21. Kos J, Stabuc B, Cimerman N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. Clinical Chemistry 1998; 44: 2556-9.

22. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-21.
23. Wasen E, Suominen P, Isoaho R. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem* 2002; 48: 1138-40.
24. Ellis D, Avner, William E, Harmon, Patrick N, Iudet, Norishige, Yoshikawa (Eds.). *Glomerular Circulation and Function*. Hunley TE. *Pediatric Nephrology*, sixth edition. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2009: 31-65.
25. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 639-43.
26. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H. N-Asetil- $\beta$ -D Glukozaminidaz ve Böbrek. *Van Tıp Dergisi* 2011; 7: 80-3.
27. Aydın Hİ. Metilmalonik asidemili hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesi: idrar N-Asetil- $\beta$ -D Glukozaminidaz (NAG) ve serum alfa<sub>2</sub>-mikroglobulin, sistatin C düzeyleri. Yandal Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD: 2007.
28. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999; 31: 433-41
29. Furutani M, Arii S, Mizumoto M, Kato M, Imamura M. Identification of a Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mRNA in human pancreatic cancers using a modified signal sequence trap method. *Cancer Lett* 1998; 122: 209-214.
30. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of NGAL regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280: 7875-7882.
31. Larsen B, Nordestgaard BG, Hansen AT. ACE Gene Polymorphism In Cardiovascular Disease Meta-Analyses Of Small And Large Studies In Whites. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2000; 20: 484-492.
32. Bottinger EP, Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2600-10.

- 33.Branton MH, Kopp JB. TGF- Beta and fibrosis. Kidney disease section, metabolic diseases Branch, NIDDK, National Institutes of health, Bethesda, MD 20892-1268
- 34.Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):319–327
- 35.Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278(5):F817–F822
- 36.Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F, Rivera F. Losartan decreases plasma levels of TGF- Beta1 ‘in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney International, Vol.56 (1999), pp. 714-719.*
- 37.Sözmen E, Akçay Y, Sezer E. İdrar Analizi ve Klinik Kullanımı, Meta Basım, İzmir, 2004.
- 38.Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2005; 71(6):1153-1162.
- 39.Memişoğulları R, Yıldırım HA, Orhan N, Yavuz Ö. Böbrek: biyopsisi kadar bilgi veren tetkik: Rutin idrar analizi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 3: 77-84.
- 40.Siedell JC (2000) Obesity, insulin resistance and diabetes—a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 83:5–8
- 41.Yuca SA, Yılmaz C, Cesur Y, Dogan M, Kaya A, Basaranoglu M (2010) Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in eastern Turkey. *J Clin Res Pediatr Endoç.rinol* 2:159–163
- 42.Krassas GE, Tsametis C, Baleki V, Constantinidis T, Unluhizarci K, Kurtoglu S, Kelestimur F (2004) Balkan group for the study of obesity. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki-Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatr Endoç.rinol Rev* 3:460–464
- 43.Ercan S, Dallar YB, Onen S, Engiz O (2012) Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endoç.rinol* 4:204–207

44. Soylemezoglu O, Duzova A, Yalcinkaya F, Arinsoy T, Suleymanlar G (2012) Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* 27:146–151
45. World Health Organization: Obesity: Preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation on obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253.
46. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6: 51-209.
47. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS (2006) Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144:21–28
48. Filler G, Reimao SM, Kathiravelu A, Grimmer J. Pediatric nephrology patients are overweight: 20 years' experience in a single Canadian tertiary pediatric nephrology clinic. *Int Urol Nephrol* 2007; 93: 1235-240.
49. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):39–48.
50. Braddon F, Brayan R, Wadsworth M, Davies J. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *British Medical Journal* 1986; 293-303.
51. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):871–880.
52. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73:19–33
53. Marmarinos A, Garuffi A, Panagoulia A, Dimau S, Drakatos A, Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure. *Clinical Biochemistry* 49 (2016) 150-153
54. Brownell KD, Wadden TA. Etiology and treatment of obesity: Towards understanding a serious, prevalent and refractory disorder. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 505-17

55. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom, Blackwell Science, 2001: 161- 171.
56. Must A. Does overweight in childhood have an impact on adult health? *Nutr Rev* 2003; 61: 139–142
57. Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 505–513
58. Gungor N, Arslanian SA. *Nutritional Disorders. Pediatric Endocrinology* 2nd ed, Philadelphia: Saunders. 2002;5: 689-95.
59. B. Falakaflaki, S. Mazloomzadeh, and A. Moradzade, Comparison of renal function between normal-weight and overweight children
60. West DB (1996). Genetic of obesity in human and animals. *Clin Endoc. Metab North America* 25(4): 801-813
61. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ (1995). Overweight prevalence and trends for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149(10): 1085- 1091.
62. Zwiauer KFM (2000). Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 159 (Suppl): 56-68.
63. Serter R (2004). *Obezite atlası*. 1.baskı, Ankara: Karakter Color Yayınevi 35-39
64. Taşan E (2005). Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1: 1-4
65. Goknar N, et al: Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):139-44
66. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1211–1217.
67. Cinaz P, Çamurdan O, Maral I (2003). 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. VIII Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kitabı: 230.

68. Dişçigil G, Gürel FS, Gemalmaz A, Baflak O, Tekin N (2006). Prevalence and Predictors of Childhood Obesity in Aydın-Turkey. 12th Regional Conference of Wonca Europe ESGP/FM Abstract Book 16: 280-289.
69. Kanbur NO, Derman O, Kinik E (2002). Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 14(1): 61-65.
70. Sancak R, Totan M, Küçüködük Ş. et al (1999). Ortaokul ve lise öğrencilerinde obezite prevalansı ve predispozan faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 16(1): 19-24.
71. Olcay N, Hülya G, Andrzej F. ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
72. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998; 102: 1-11.
73. Adegboye AR, Andersen LB, Froberg K, Sardinha LB, Heitmann BL. Linking definition of childhood and adolescent obesity to current health outcomes. *Int J Pediatr Obes* 2009; 22: 1-13.
74. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 978
75. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. Allelic diversity in the TGF- $\beta$ 1 regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms *Hum Genet.* 2006; 119: 61-74
76. Brown PD, Wakefield LM, Levinson AD, Sporn MB. Physicochemical activation of recombinant latent Transforming Growth Factor-betas 1, 2 and 3. *Growth Factors* 1990; 3: 35-43
77. Barnard JA, Lyons RM, Moses HL. The cell biology of transforming growth factor-b. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032: 79-87

- 78.**Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-8
- 79.**Günöz H. Obezite. In: *Pediatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. (Eds) Nobel Tıp Kitapevi, 2009; 251-258.
- 80.**Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. the ALSPAC Study Team. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes* 2000; 24: 1623-7.
- 81.**Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999; 99: 541-5.
- 82.**Ekelund U, Ong KK, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:98-103.
- 83.**Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60.
- 84.**Tagle R, Gonzalez F, Acevedo M (2012) Microalbuminuria and urinary albumin excretion in clinical practice. *Rev Med Chil* 140:797-805
- 85.**Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist to hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy X-ray absorptiometry in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 490-95.
- 86.**Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152: 1179-84.
- 87.**Brambilla P, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, di Natale B, Chiumello G. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *Int J Obes* 1994; 18: 795-800.
- 88.**Kopelman PG, Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003

- 89.**Hatipoğlu N, Oztürk A, Mazicioğlu MM, Kurtoğlu S, Seyhan S, Lokoğlu F. Waist Circumference Percentiles for 7 to 17-year –old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2007;9
- 90.**Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Lifshitz F(ed): Obesity, diabetes mellitus insülin resistance and hipoglisemia. Informa healthcare USA, inc., New York:2007; 1-37.
- 91.**Fox RA, Mejer DJ. Obesity: causes and treatment Springfield; 1989:3-18.
- 92.**Redon J, Martinez F (2012) Microalbuminuria as surrogate endpoint in therapeutic trials. *Curr Hypertens Rep* 14:345–349
- 93.** Kissebah AH,Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*;5:83-109. 1989
- 94.**Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest*;96:88-98. 1995
- 95.**affeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 35-44
- 96.**Grainger DJ, Wakefield L, Bethell HW, Farndale RW & Metcalfe JC. Release and activation of platelet latent TGF-beta in blood clots during dissolution with plasmin. *Nat Med* 1995; 1: 932–7.
- 97.**Yehualaesht T, O’Connor R, Green-Johnson J, Mai S, Silverstein R, Murphy-Ullrich JE. Activation of rat alveolar macrophage-derived latent transforming growth factor beta-1 by plasmin requires interaction with thrombospondin-1 and its cell surface receptor, CD36. *Am J Pathol* 1999; 155: 841–51.
- 98.**Lindstedt KA, Wang Y, Shiota N, Saarinen J, Hyytiainen M, Kokkonen JO. Activation of paracrine TGF-beta1 signaling upon stimulation and degranulation of rat serosal mast cells: a novel function for chymase. *Faseb J* 2001; 15: 1377–88.
- 99.**Styne DM. Childhood and adolescent obesity:prevalence and significance. *Pediatric Clinic of North America* 2001; 48: 23-854
- 100.**Rodriquez MA, Fox RA. The etiology of juvenile obesity. Obesity in children and Youth measurement characteristic, causes and treatment. Springfield; 1989:19-52.



101. Chiolero A, Bovet P, Paradis G. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic. *Pediatrics*. 2007;119(3):544-53.
102. Saelens BE, Daniels SR. Childhood obesity causes and therapies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003;10:3-8
103. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43
104. Semerci CN. Obezite ve genetik, *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46: 353-9
105. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1308 -1313
106. Fait MS, Pietrobelli A, Nunez C. Evidence for independent genetic influences on fat mass index in a pediatric twin sample. *Pediatrics* 1999;104:61-67
107. Cinaz P, Bideci A. Obezite Pediatrik Endokrinoloji Kitabı, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kutoğlu S 2003; 487-505
108. Lusting RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatric Clinic of North America* 2001; 48: 909-930
109. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 8-13
110. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite, *Sted*. 2002; 1: 8-17
111. Alessi MC, Bastelica D, Morange P, Berthet B, Leduc I, Verdier M, et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor beta1, and VKİ are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49: 1374-80
112. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997; 3: 37-48
113. Kınık ST, Özbek N, Yüce M, Yazıcı 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; 99: 352-6
114. Herbert A, Liu C, Karamohamed S, Liu J, Manning A, Fox CS, Meigs JB, Cupples LA. VKİ modifies associations of IL-6 genotypes with insulin resistance: the Framingham Study. *Obesity* 2006; 14: 1454-61

- 115.** Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 156(10): 954- 961
- 116.** Shen WW, Chen HM, Chen H, Xu F, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1401–1409
- 117.** Maffeis C, Consolaro A, Cavarzere P. Prevalence of Overweight and Obesity in 2-to 6 year-old Italian Children. *Obesity*. 2006;14: 765-69.
- 118.** Günöz H (2001). Çocuk ve adolesanlarda obezite. *Aktüel Tıp* 6: 58- 62.
- 119.** Poskitt C (1980). Obese from infancy. A Revaluation. *Topics in Pediatrics*2(4): 81-89
- 120.** Ge Z, et al: Are Microalbuminuria and Elevated 24 H Urinary Microalbumin Excretion within Normal Range Associated with Metabolic Syndrome in Chinese Adults? *Open Acces Journal* 2015 Sep 17;10(9):e0138410
- 121.** Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:1032-39.
- 122.** Dietz W, Bandini L, Morelli J, et al (1994). Effects of sedantary activities on resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 59(3): 556-559.
- 123.** Trost SG, Kerr LM, Ward DS (2001). Physical activity and determinants of physical activity in obese and nonobese children. *Int J Obes Relat MetabDisord* 25(6): 822-829.
- 124.** Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z (2000). Egzersiz biyokimyası ve Obezite. *Nobel tıp kitapçevleri*: 83-97.
- 125.** Harsha DW, Bray GA (1996). Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25(4): 871-885.
- 126.** Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002;324(3):127–137.
- 127.** Jones A, Charakida M, Falaschetti E, et al. Adipose and height growth through childhood and blood pressure status in a large prospective cohort study. *Hypertension*. 2012;59(5):919–925.
- 128.** Vanhala M. Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Ann Med* 1999; 31: 236-9.

- 129.**Robson EB, Falkner F, Tanner JM. The Genetics of Birth Weight. Human Growth 1978; 285-97
- 130.**Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2153-8
- 131.**Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D (2005) Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. Eur J Pediatr 164:44–49
- 132.**Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem. 2010;285(23):17271–17276.
- 133.**Kanda A, Kamiyama Y, Kawaguchi T. Association of reduction in parental overweight with reduction in children's overweight with a 3-year follow up. Prev Med 2004; 39:369-72
- 134.**Burdette HL, Whitaker RC, Kahn RS. Association of maternal obesity and depressive symptoms with television-viewing time in low-income preschool children. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:894-9
- 135.**Meyvisak, et al: Plasma adiponectin level is inversely correlated with albuminuria in overweight and obese nondiabetic individuals. Metabolism clinical and experimental 62 (2013) 1570-1576
- 136.**Antonios Marmarinos a, et al:Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure. Clinical Biochemistry 49 (2016) 150–153
- 137.**Kathleen MJ. Family focused behavioral approach to weight control in children. Pediatr Clin North Am 1987; 34:983-96
- 138.**Wabitsch M. Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome Eur J Pediatr. 2000; 159: 8-13
- 139.**Kozusko FP. Body weight setpoint, metabolic adaptation and human starvation. Bull Math Biol 2001; 63: 393-403

- 140.**Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318: 467-72
- 141.**Dursun A, Özaydın E, Coşkun T. Enerji homeostazı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 482-91
- 142.**Akgün S, Bakar C, Kut A, Kınık ST. Başkent üniversitesi hastanesi pediatri polikliniklerine başvuran beş yaş altı çocuklarda obezite görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Sted.* 2006; 4: 60-6
- 143.**B.M. Chavers, M.N. Rheault, R.N. Foley, Kidney function reference values in US adolescents: national health and nutrition examination survey 1999–2008, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6 (2011) 1956–1962.
- 144.**Savage DB, Sewter CP, Klenk ES ve ark. Rezistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes.* 2001; 50: 2199-202
- 145.**Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 285: 561-64.
- 146.**Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S ve ark. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 2003; 1: 997-1001
- 147.**Reaven GM. Banting lecture role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- 148.**Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88: 837-846.
- 149.**Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- 150.**Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood C holesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- 151.**Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report* 2004; 4:53-62.

- 152.**Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2004; 114: 1534-1544.
- 153.**Burton JO, Gray LJ, Webb DR, et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1860–1866.
- 154.**Gomez P, Ruilope LM, Barrios V, et al; FATH Study Group. Prevalence of renal insufficiency in individuals with hypertension and obesity/overweight: the FATH study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S194–S200.
- 155.**Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*. 2010;56(5):901–906.
- 156.**Çizmecioğlu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27-30 Eylül 2004, Malatya. Kongre Kitapçığı, pp. 307.
- 157.**Engiz O, Berberoğlu M, Şıklar Z, Öçal G. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Horm Res* 2009; 72(1): 63-4.
- 158.**Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008; 57(9): 1283-287.
- 159.**Jolliffe CJ, Janssen I. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(2): 171-87.
- 160.**Şıklar Z, Oçal G, Berberoglu M. Evaluation of Hypercoagulability in Obese Children With Thrombin Generation Test and Microparticle Release: Effect of Metabolic Parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17(6):585-89.
- 161.**Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33(5): 386-93.
- 162.**Maffeis C, Banzato C, Brambilla P, Cerutti F, Corciulo N, Cuccarolo G, et al. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(4): 266-73.

- 163.**D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic Syndrome in Pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(3): 549-63.
- 164.**Şıklar Z, Berberoğlu M, Erdeve SS, Hacıhamdioglu B, Ocal G, Egin Y, Akar N. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescence
- 165.**Abrams P, Lewitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(1): 23-7.
- 166.**Türkiye klinikleri pediatrik bilimler cilt:11 sayı:3 yıl:2015 69-75
- 167.** Fradin K,Racine AD, Belamarich PF ,Obesity and symptomatic cholelithiasis in childhood; epidemiologic and case- control evidence for a strong relation. *J PediatrGastroenterol Nutr* 2014,58(1):102-6.
- 168.**Zilun Li, John Woollard, Shenming W, Michael J. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 301:1078–87.
- 169.**Svetlana T, Noel M. Insulin Resistance Syndrome in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 2526–2539
- 170.**Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical Hypothyroidism in Patients with metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2007, 54 (1), 71-76
- 171.**Shalitin S, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M Prevalence of Thyroid Dysfunction in Obese Children and Adolescents before and after Weight Reduction and Its Relation to Other Metabolic Parameters *Horm Res* 2009; 1: 155-161
- 172.**Balcer LJ, Liu GT, Forman S, Pun K, Volpe NJ, Galetta SL, et al. Idiopathic intracranial hypertension:relation of age and obesity in children. *Neurology* 1999;52(4):870-2.
- 173.**Yoo TW ,Sung KC,Shin HS ,Kim BJ,Kim BS, Kang JH,et al. Relation ship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome.*Circ J* 2005;69(8):928-33

- 174.** Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002;25(10):1790-4.
- 175.** Boyko EJ, de Courtois, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 2000;23(9):1242-8.
- 176.** Villaca CG, Pereira SE, Saboya CJ, Ramalho A. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. *Obes Surg* 2008;18(4):378-85.
- 177.** Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body mass index and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371 (9612):569-78. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(1-2): 21-4.
- 178.** Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States. *JAMA* 2006; 295(13): 1545-549
- 179.** Savino, P. P. Francesco, C. Mohn: Obesity-Related Renal Injury in Childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 303 – 11
- 180.** Srivastava T: Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 463–70.
- 181.** Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59: 1498–1509.
- 182.** Cohen AH: Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975; 81: 117–30.
- 183.** Valavi E, Alemzadeh Ansari MJ, Ahmadzadeh A: Bardet-Biedl syndrome in a child with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009: 20: 454–57
- 184.** J. R. Weisinger, R. L. Kempson, F. L. Eldridge, and R. S. Swenson, "The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity," *Annals of Internal Medicine*, vol. 81, no. 4, pp. 440–447, 1974.
- 185.** J. C. Jennette, L. Charles, and W. Grubb, "Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 10, no. 6, pp. 470–472, 1987.

- 186.**R. R. Verani, “Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 20, no. 6, pp. 629–634, 1992.
- 187.**P. Muntner, J. Winston, J. Uribarri, D. Mann, C.S. Fox, Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States, *Am. J. Med.* 121 (4) (2008) 341–348.
- 188.** Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
- 189.**Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI: Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension* 2002; 40: 18–22.
- 190.**Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension* 2008; 51: 635–41
- 191.**S. Vupputuri, C.S. Fox, J. Coresh, M. Woodward, P. Muntner, Differential estimation of CKD using creatinine versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index, *Am. J. Kidney Dis.* 53 (6) (2009) 993–1001.
- 192.**Ross WR, McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13: 325–35
- 193.**Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C . Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk. *Kidney Int.* 2007; 71: 816-21.
- 194.** Chen J, Gu D, Chen CS et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1100-116
- 195.**Wardle EN. How does hyperglycaemia predispose to diabetic nephropathy? *QJM.* 1996; 89: 943-51
- 196.**Baumann U, Eisenhauer T, Hartmann H. Increase of. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-1 during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. 1992; 22: 204-209



- 197.**Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL et al. Activation of L- arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. *J Physiol.* 1996; 490 (Pt 3): 775-81.
- 198.**Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1996; 98: 894-98
- 199.**Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U. Insulin resistance in essential hypertension is characterized by impaired insulin stimulation of blood flow in skeletal muscle. *J Hypertens.* 1998; 16: 211-19.
- 200.**Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al. Obesity / insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2601-610.
- 201.**Steinberg HO, Paradisi G, Hook G . Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes.* 2000; 49: 1231-238.
- 202.**Marsen TA, Schramek H, Dunn MJ. Renal actions of endothelin: Linking cellular signaling pathways to kidney disease. *Kidney Int.* 1994; 45: 336-44
- 203.**Moreno-Manzano V, Ishikawa Y. Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite peroxynitrite, in TNF- $\alpha$  induced apoptosis of rat mesangial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275: 684– 91.
- 204.**Shankar, S. Teppala, Relationship between body mass index and high cystatin levels among US adults, *J. Clin. Hypertens.* 13 (12) (2011) 925–930.
- 205.** Wu Y, Liu Z, Xiang Z . Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *EnDoç.rinology.* 2006; 147: 44–50.
- 206.**Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: Role of adrenergic activity. *Hypertension.* 2002; 39: 496-501
- 207.**X. RUAN, Youfei GU. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Journal of Diabetes* 1 2009; 27: 236-45

- 208.**Anderson PW, Zhang XY, Tian J et al. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int.* 1996; 50: 745-53
- 209.**MacIsaac RJ, Jerums G, Cooper ME. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 83-91. 207 X. RUAN, Youfei GU. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Journal of Diabetes* 1 2009; 27: 236-45.
- 210.**Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 505-28
- 211.**Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension.* 1993;22(3):292–299
- 212.**Hall JE, Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension.* 1994;23(3):381–394
- 213.**S. Taleb, R. Canello, K. Clement, D. Lacasa, Cathepsin S promotes human preadipocyte differentiation: possible involvement of fibronectin degradation, *EnDoç.rinology* 147 (10) (2006) 4950–4959.
- 214.**Ergun A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ank Ün Tıp Fak Mecmuası* 2003; 56;179-188
- 215.**S. Taleb, D. Lacasa, J.P. Bastard, C. Poitou, R. Canello, V. Pelloux, et al., Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis, *FASEB J.* 19 (11) (2005) 1540–1542.
- 216.**Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2011;58(5):784–790
- 217.**Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, Foreman K, Rogers P, Needleman BJ. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(4):459–464.
- 218.**Kawasaki Y, et al: Two children with obesity-related glomerulopathy identified in a school urinary screening program. *Pediatr Int.* 2014 Feb;56(1):115-8

- 219.** Kwakernaak AJ, Zelle DM, Bakker SJ, et al: Central body fat distribution associates with unfavorable renal hemodynamics independent of body mass index. *J Am Soc Nephrol* 2013 May;24(6):987-94
- 220.** Dinkel E, Ertel M, Peters H. Kidney size in childhood: sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 38-43.
- 221.** Duzova A, Yalcinkaya F, Baskin E, Bakkaloğlu A, Soylemezoglu O (2013) Prevalence of hypertension and decreased glomerular filtration rate in obese children: results of a population-based field study. *Nephrol Dial Transplant* 28:166–171
- 222.** Jinhua Tang, et al: Research Article Inflammation and Oxidative Stress in Obesity-Related Glomerulopathy. *International Journal of Nephrology* Volume 2012 (2012)
- 223.** Chen S, et al: Association of Anthropometric indexes with chronic kidney disease in a Chinese population. *Clin Nephrol* 2013 Nov;80(5):361-9.
- 224.** Doğan TH, Başak M, Karataş O. 0-14 Yaş arası sağlıklı çocuklarda karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarının sonografik olarak değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 107-13.
- 225.** Wahba IM, et al: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 May;2(3):550-62. Epub 2007 Mar 14.
- 226.** Rutkowski B, et al: Overweight, obesity, hypertension and albuminuria in Polish adolescents--results of the Sopkard 15 study. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv204-11
- 227.** Maric-Bilkan C, et al: Obesity and diabetic kidney disease. *J. Mcna* 2013 Jan;97(1):59-74.
- 228.** K. Sharma, S. RamachandraRao, G. Qiu et al., "Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 118, no. 5, pp. 1645–1656, 2008.
- 229.** Tsuchida A, et al: Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004 Jul 16;279(29):30817-22. Epub 2004 Apr 29.

- 230.**Early markers of obesity-related renal injury in childhood Wei Ding & Robert H Mak *Pediatr Nephrol* (2015) 30:1–4
- 231.**Eknoyan G,:Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(4):397-403.
- 232.**Tsuboi N, et al;Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 May;7(5):735-41
- 233.**Zeng Ge, et al: Association between 24 h urinary sodium and potassium excretion and the metabolic syndrome in Chinese adults: the Shandong and Ministry of Health Action on Salt and Hypertension (SMASH) study. *British Journal of Nutrition* (2015), 113, 996–1002
- 234.** Oswald J, Schwentner C, Lunacek A. Age and lean body weight related growth curves of kidneys using real-time 3-dimensional ultrasound in pediatric urology. *J Urol* 2004; 172: 1991-4.
- 235.**Dietz WH. Childhood obesity. In: McMillian JA, DeAngelis CD, Feigin RA, Warshaw JB (Eds.). *Oski's Pediatrics*. 3th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins; 1999. p. 1784-787.
- 236.**Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cr'oss sectional studies of British children. *BMJ* 2001; 322(3): 24-26.
- 237.**Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In: Lifshitz F, Dekar M. *Pediatric EnDoç.rinology*. 2006;1: 823-58.
- 238.**Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ. Prevalance of the metabolic syndrome in American adolescents;Finding from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-497.
- 239.**Cole TJ, Bellizi MC, Flegal KM. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide: Ğnternational survey. *BMJ* 2000; 320 (1240): 1-7.
- 240.**Cole TJ. A chart to link child centiles of body mass index, weight and height. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56: 1194-199.
- 241.**Okul Çocuklarında Metabolik Sendrom Risk Faktörü Olarak Obesite Ve Hipertansiyon Taraması Yüce H. 4. Çocuk Kliniği Uzmanlık Tezi. ĞiĞli Etfal Eğitim Ve AraĞtırma Hastanesi Ğstanbul – 2007


242. Wang Y, Chen X, Klag MJ, Caballero B: Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 336-51.
243. Hall ME, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*: 2014 Feb 18;7:75-88
244. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006;26:232-44.
245. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19-33.
246. Stamler J, Rose G, Stamler R, et al. (1989) INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 14, 570–577.
247. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al. (2011) Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 305, 1777–1785.
248. Ge Z, et al: Are 24 h urinary sodium excretion and sodium: potassium independently associated with obesity in Chinese adults? *Public Health Nutr* 2015 Jul 31:1-7
249. Weisinger JR, Kempson RL, Elridge L, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81-440.
250. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA et al. (2014) High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80, 677–684.
251. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2773-774.
252. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007; 71: 719-20.
253. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S.. Anthropometric measures and risk of death in children with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 811-19.
254. Mitsnefes M, Khoury P, McEnery PT. BMI and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002; 7: 535-39.
255. Cofan F, Vela E, Cleries M. Obesity in renal transplantation: analysis of 2691 patients. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3695-697.

- 256.**Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*. 2000;35(4):1009–1015
- 257.**Transforming growth factor-beta(1) in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Dec;17(12):2145-52
- 258.**Cindik N, Baskin E, Agras PI. Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions. *Acta Pediatr*. 2005; 94: 1732-737.
- 259.**Chakkerla HA, et al: Obesity Correlates With Glomerulomegaly But Is Not Associated With Kidney Dysfunction Early After Donation. *Transplant Direct* 2015 Feb 1;1(1):1-6.
- 260.**Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):21–28
- 261.**Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics*. 2008; 121(1): 37-45.
- 262.**Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE.. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 273-80.
- 263.** Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al; Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):1–11.
- 264.**Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1207-214.
- 265.**Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008; 31: 310-16.
- 266.** Marcovecchio M.L, Patricelli L, Zito M. Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. *J Hypertens*. 2006; 24: 2431-436.
- 267.**Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N. Sleep-disordered breathing and proteinuria in overweight and obese children and adolescents. *Horm Res*. 2008; 70: 224-29.

268.Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ: Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 475–82.

## EKLER

### EK 1. Proje Öneri Formu

	T.C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ UZMANLIK TEZ PROJESİ PROJE KABUL RAPORU
---	--

## PROJE KABUL RAPORU

Proje No	TPF-15006	Proje Durumu	Proje kabul edildi, başladı veya sürüyor	
Kurumu	TIP FAKÜLTESİ	Süresi(Ay)	12	
Proje Tutarı	15000	Başlama Tarihi	29-04-2015	
Proje Yürütücüsü	Ferah SÖNMEZ	Bitiş Tarihi	29-04-2016	
Yrd.Yürütücüler	(Adsız) (%25) Aslıhan Düyükköztürk KARUL (%12) (Adsız) (%13) (Adsız) (%12) (Adsız) (%13)	Proje Konusu OBEZ ÇOCUKLARDA BÖBREK ETKİLENMESİ		
Hakemler ve Görüşleri				
Proje Oluşturma Tarihi	15-04-2015 00:00:00			
Verilen Ek Süre(Ay)	0	Verilen Ek Ödenek	0,00 TL	
Ara Rapor Tarihleri	Harcama Kalemi	Toplam Ödenek	Toplam Harcama	Kalan Ödenek
29-04-2015	03.7 Makine Teçhizat	5.500,00	0,00	0,00
	06.1 Makine Teçhizat	0,00	0,00	0,00
	03.2 Sarf Malzeme	6.800,00	0,00	0,00
	03.5 Hizmet	2.700,00	0,00	0,00
	03.3 Yolculuk Yevmiye	0,00	0,00	0,00
	Diger			
	Toplam	15.000,00 TL	0 TL	0000 TL

  
Prof. Dr. Recai TUNCA  
Komisyon Başkanı

  
Prof. Dr. Cavit BİRCAN  
Rektör



EK 2. Etik Kurul Onay Formu



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



Sayı : 56989545/050.04-265  
Konu : Çalışmanız hk.

17.12.2014  
AYDIN

Sayın, Prof.Dr. Ferah SÖNMEZ  
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.10.2014 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 18 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

Prof.Dr. Nefati KIYLIOĞLU  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu/Başkanı

**KARAR 18**

Protokol No : 2014/453  
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Ferah SÖNMEZ  
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ferah SÖNMEZ'in "Obes çocuklarda böbrek etkilenmesi" başlıklı klinik araştırmasının 25.09.2014 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştır. 15.10.2014 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüşüldü. İstenen bilgi ve belgelerin dosyaya konulduğu görülmüştür.

Sonuçta, yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvurusu bütçe onayının (hizmet sözleşmesinin) dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 11.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

**Araştırmanın Adı :** OBEZ ÇOCUKLARDA BÖBREK ETKİLENMESİ

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 4)**

**LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

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

**ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Bu çalışmada obez çocuklarda böbreğin glomerüler ve tübüler düzeyde hasarlanmasının erken dönemde gösterilmesi ana amaç olarak belirlendi

**KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran yaşları 6-18 yıl aralığında vücut kitle indeksi(VKİ)>95. persantil olan obez olgular çalışmaya hasta grubu olarak alınacaktır. Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan sekonder hipertansiyon, diyabet, sendromik bulgusu, herhangi bir kronik hastalığı, nörometabolik hastalığı , gelişim geriliği olmayan VKİ<85. persantil olan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı çocuklar alınacaktır.

**NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Tüm katılımcıların varislerine yazılı onam formu imzalatıldıktan sonra tüm katılımcıların boy ve kilo ölçümleri, bel ve kalça çevresinin oranları ve kan basınçları değerlendirilecektir. Hastalardan çalışmaya katılmayı gönüllülük ilkesine bağlı olarak katılmak isteyenlerden tanı ve tedavide rutin yapılan işlemler esnasında ek olarak serum kreatinin ve sistatin C düzeyi çalışılması için 1 tüp 2 cc kan örneği,striple idrar bakısı ve idrarın mikroskopik değerlendirilmesi için spot idrar örneği, protein, mikroalbumin, NAG, TGF Beta, sodyum, osmolarite değerlendirilmesi için 24 saatlik idrar örnekleri alınacaktır. Tüm katılımcıların böbrek volüm ve boyutlarını değerlendirmek amaçlı renal USG çekimi yapılacaktır. Çalışmaya katılan veya katılmayan hastalar arasında tedavi yaklaşımında bir farklılık olmayacaktır.

### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Hastayla ilgili doğru beyanda bulunmak, Çalışmanın yapılması esnasında kan tetkikleri, idrar tetkikleri ve renal USG çekimi gibi koşulların tam olarak uygulanması gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran yaşları 6-18 yıl aralığında VKİ>95. persantil olan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden 55 obez olgu hasta grubu olarak çalışmaya alınacaktır.

Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan sekonder hipertansiyon, diyabet, sendromik bulgu, herhangi bir kronik hastalık, nörometabolik hastalık ve gelişim geriliği olmayan, VKİ<85. persantil olan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı 30 olgu alınacaktır

### **ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR ?**

Bu araştırma için öngörülen süre bir yıldır.

### **GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 15 dakikadır.

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

Obezitenin neden olabileceği erken böbrek hasarının ortaya çıkarılması ile ileri yaşlarda obeziteye bağlı böbrek hasarlanması ve yetmezliğinin önüne geçmeye yardımcı olmaktadır.

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

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran olguların her birinden 1 tüp 2 cc kan alınması işlemi polikliniklerde tecrübeli hemşireler tarafından kan alma merkezinde yapılacaktır. Bu kan alma merkezi çocuk polikliniklerinin içindedir. Bu durum, kan alma esnasında gelişebilecek komplikasyonlar açısından hızlı müdahale imkanı sağlamaktadır. Hasta ve kontrol grubuna böbrek volümlerinin ve boyutlarının ölçülmesi için yapılacak renal USG çekimi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Yrd.Doc.Dr. Yasemin Durum tarafından yapılacaktır.

## **KAN VE İDRAR ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI**

Striple idrar bakısı ve idrar mikroskopisi için alınan idrar örneği aynı gün proje yürütücüsü Arş.Gör.Dr.Mehmet Şirin KAYA tarafından incelenip değerlendirilecektir. Serum kreatinin ve sistatin C ölçümleri için alınan 2 cc kan örnekleri ve protein, mikroalbumin, TGF Beta,NAG,sodyum ve osmolarite ölçümü için alınan 24 saatlik idrar örnekleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında saklanacaktır. Biyokimyasal analiz tüm kan ve 24 saatlik idrar örnekleri toplandıktan sonra yapılacaktır. Renal USG çekimi en geç bir hafta içinde hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılacaktır. Sizden alınan bu kan ve idrar örneklerin kullanımı, renal USG ölçümlerinizin sonuçlarının kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri ve ölçüm sonuçlarını bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

- ( ) Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.
- ( ) Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığımdaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

## ***GEBELİK***

*Çalışmaya gebe hastalar alınmayacaktır.*

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

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

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

Çalışmaya uyum göstermeyenler ve çalışmayı kabul edip tetkik ( kan ve idrar örneği, renal USG çekimi) yaptırmak istenilmemesi durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir

### **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Yok

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

Çalışmadan kaynaklı herhangi bir kötü durum söz konusu değildir. Yapılacak olan işlemler hayati öneme haiz girişimler değildir.

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

Uygulama süresi boyunca, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05386021638 no.lu telefonda Dr. M.Şirin Kaya 'ya başvurabilirsiniz.

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

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

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

ADÜ-BAP

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

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

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

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

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

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

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

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 6 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

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

<b>ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		

EK 4. Çalışma Formu

**TEZ ÇALIŞMA FORMU**

Form No:

Adı Soyadı:

Dosya No:

Telefon No:

1. Grubu: 1=Obez Grubu

2=Kontrol Grubu

2.Cinsiyet: 1=Kız

2=Erkek

3.Yaş(yıl):

4.Ağırlık(kg):

5.Ağırlık persentili (ayrıntılı persentil): 1= <3 p

2= 3-10 p

3= 11-25 p

4= 26-50 p

5= 51-75 p

6= 76-90 p

6.Ağırlık persentili (genel persentil): 1=<3p

2= 3-25 p

3= 26-50 p

4= 51-75 p

5= 76-97 p

6= >97 p

7= 91-97 p

8= >97 p

7.Boy(cm):



- 8.Boy persentili (ayrıntılı persentil):
- 1= <3p
  - 2= 3-10 P
  - 3= 11-25 P
  - 4= 26-50 P
  - 5= 51-75 P
  - 6= 76-90 P
  - 7= 91-97 P
  - 8= >97 P

- 9.Boy persentili (genel persentil):
- 1= <3 p
  - 2= 3-25 p
  - 3= 26-50 p
  - 4= 51-75 p
  - 5= 76-97 p
  - 6= >97 P

10.Tansiyon sistolik (mm/hg):

- 11.Tansiyon sistolik persentil:
- 1= <90 p
  - 2= 90-94 p
  - 3= 95-99 p
  - 4= >99

12.Tansiyon diastolik (mm/hg):

- 13.Tansiyon diastolik persentil:
- 1= <90 p
  - 2= 90-94 p
  - 3= 95-99 p
  - 4= >99

14.Vücut kitle indeksi (VKİ):

15. Vücut kitle indeksi (VKİ) persentil: 1= <85 persentil

2=  $\geq 95$

16. Bel çevresi (cm):

17. Kalça çevresi (cm):

18. Bel/Kalça oranı :

19. Bel çevresi persentil:

1= <3 p                      6= 51- 75 p

2= 3- 5 p                      7= 76- 85 p

3= 6-10 p                      8= 86- 90 p

4= 11- 25 p                      9= 91- 95 p

5= 26- 50 p                      10= 96- 97 p

11= >97 p

## LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Alınan kan örneği			
Serum Kreatinin (mg/dl)		Serum Sistatin C (ng/ml)	GFH(ml/dk/1.73 m2)

24 saatlik idrarda	
Protein (mg/gün)	
Mikroalbumin (mg/gün)	
Sodyum (mmol/gün)	
TGF Beta (pg/ml)	
NAG (ng/ml)	

İdrar mikroskopisi	
normal	1
eritrosit	2
lökosit	3
bakteri	4
kristal	5
lökosit + eritrosit	6
lökosit + bakteri	7

USG' de sağ böbrek volümü (ml)	
--------------------------------	--

USG' de sol böbrek volümü (ml)	
--------------------------------	--

Sağ böbrek persentil	
< -2 SDS	1
-2 SDS	2
Normal	3
+2 SDS	4
> +2 SDS	5

Sol böbrek persentil	
< -2 SDS	1
-2 SDS	2
Normal	3
+2 SDS	4
> +2 SDS	5