



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK VE ADÖLESAN OBEZ OLGULARDA  
ENDOTEL FONKSİYONUNUN İRDELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hacer Efnan (MELEK) OKUYAN**

**ANKARA-2012**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK VE ADÖLESAN OBEZ OLGULARDA  
ENDOTEL FONKSİYONUNUN İRDELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hacer Efnan (MELEK) OKUYAN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜR**

**ANKARA-2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı Üniversitemiz Mütevelli Heyet Başkanı Prof.Dr.Rıdvan EGE'ye, Rektörü Prof.Dr.Aral EGE'ye, eski Rektörü Prof.Dr.Çoşkun İKİZLER'e, Dekanı Prof.Dr.Emin TEKELİ'ye ve bilgi ve tecrübelerimin artmasında katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı ve Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Tansu SİPAHİ'ye ve Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Enver EKİCİ'ye,

Eğitimim sırasında güler yüzlerini ve desteklerini eksik etmeyerek bilgi ve tecrübelerimin artmasında ve tez çalışmamda büyük katkıları bulunan, birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum tez danışmanım Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof.Dr.Ayça TÖREL ERGÜR'e,

Çalışma grubundaki olguların sonografik incelemelerini yaparak görüş ve deneyimlerini benimle paylaşan, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Gökçe Kaan ATAÇ'a,

Rotasyonlar olarak çalıştığım anabilim dallarının tüm üyelerine ilgileri ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her saniyesinde varlıkları, sevgi ve fedakarlıkları ile güç bulduğum çok değerli annem Zuhal MELEK'e, babam Salih MELEK'e ve sevgili eşim Hızır başta olmak üzere tüm aileme en derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

*Dedem Mhd.Hilmi AKINOĞLU'na ithafen..*

H.Efnan (MELEK) OKUYAN

*Haziran 2012*

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
RESİMLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. VÜCUDUN ENERJİ DENGESİ .....	2
2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ .....	9
2.3. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI .....	9
2.4. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ EPİDEMİYOLOJİSİ ve PREVALANSI .....	10
2.5. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ NEDENLERİ .....	12
2.5.1. Genetik Nedenler .....	14
2.5.2. Yaş ve Doğum Ağırlığı .....	15
2.5.3. Cinsiyet .....	16
2.5.4. Beslenme .....	16
2.5.5. Azalmış Fiziksel Aktivite .....	17
2.5.6. Sosyoekonomik ve Kültürel Düzey .....	18
2.5.7. Diğer Nedenler .....	19
2.6. OBEZİTENİN TANI YÖNTEMLERİ ve TANI KRİTERLERİ .....	19
2.7. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI .....	22

2.7.1. İnsülin Direnci .....	22
2.7.2. Metabolik Sendrom .....	27
2.7.3. İnflamasyon .....	30
2.7.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	30
2.7.5. Karaciğerde Yağlanma ve Dislipidemi .....	34
2.7.6. Solunum Sistemi Etkileri .....	37
2.7.7. Diğer Komplikasyonları.....	37
2.8. OBEZİTE TEDAVİSİ .....	40
2.8.1. Yaşam şekli değişikliği .....	40
2.8.2. Diyet .....	40
2.8.3. Egzersiz .....	42
2.8.4. Farmakolojik tedaviler .....	43
2.8.5. Bariyatrik Cerrahi.....	48
2.9. ENDOTEL VE ÖZELLİKLERİ .....	49
2.9.1. Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları .....	49
2.9.2. Endotel Disfonksiyonu .....	53
2.9.3. Akım Aracılı Vazodilatasyon (AAV) Yöntemi .....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	62
3.1. GRUPLARIN ÖZELLİKLERİ VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER .....	62
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER .....	67
4. BULGULAR .....	68
4.1. GRUPLARIN İNCELENMESİ .....	68
5. TARTIŞMA.....	86
6. SONUÇLAR.....	103
7. ÖZET .....	105

8. SUMMARY .....	109
9. EKLER.....	114 <sup>14</sup>
Ek 1. Türk erkek çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri.....	114
Ek 2. Türk ekız çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri .....	115
Ek 3. Türk kız çocukların VKİ persentil eğrileri.....	116
Ek 5. Türk kız çocukları için 7–17 yaşları arasında bel çevresi ölçümünün persentil değerleri .....	117
Ek 6. Türk erkek çocukları için 7–17 yaşları arasında bel çevresi ölçümünün percentil değerleri .....	118
Ek 7. Olguların değerlendirme formu .....	119
Ek 8. Kontrol olguların antropometrik özellikleri .....	146
Ek 9. Kontrol olguların epidemiyolojik özellikleri .....	147
Ek 10. Kontrol olguların biyokimyasal değerlendirmesi .....	148
Ek 11. Kontrol olguların AAV incelemesi .....	150
Ek 12. Obez olguların antropometrik özellikleri .....	151
Ek 13. Obez olguların epidemiyolojik özellikleri .....	152
Ek 14. Obez olguların biyokimyasal değerlendirilmesi .....	153
Ek 15. Obez olguların AAV incelemesi.....	155
9. KAYNAKLAR.....	157

## KISALTMALAR

AAV	: Akım aracılı vazodilatasyon
ACE	:Angiotensin converting enzim
ACTH	:Adrenocorticotropic hormone
Ad-36	: Adenovirus 36
ADA	: American Diabetes Association
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
APC	: Aktive olmuş protein C
AST	: Aspartat aminotransferaz
BNF	: Beyin nörotrofik faktör
CDC	: Center for Disease Control And Prevention
CETP	: Kolesterol ester transfer proteini
cm	: Santimetre
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenodion sülfat
dk	: Dakika
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
e	: Erkek
ELAM	: Endotelyal lökosit adezyon molekülü
FAD	: Flavin adenin di nükleotit
FGIR	: Fasting glucose/insulin ratio
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GH	: Büyüme hormonu
GÖR	: Gastroözefagial reflü
HDL	: High density lypoprotein
HOMA	: Homeostasis model assesment
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment of insulin resistance
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü

IDF	: İnternational Diabetes Federation
IRS	: İnsülin reseptör substratı
k	: Kız
K	: Potasyum
kg	: Kilogram
LDL	: Low density lypoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MC4R	: Melanokortin-4 reseptör
MHCII	: Major histokompatibilite kompleks 2
ml	: Mililitre
MR	: Magnetik rezonans
NADPH	: Nîkotinamid adenin dinükleotid fosfat
NAYKH	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
Ng	: Nanogram
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NHES	: National Health Examination
NPY	: Nöropeptid Y
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
Ort±SD	: Ortalama±standart deviasyon
p	: Persentil
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör tip I
POMC	: Proopiomelanokortin
PPAR $\gamma$ - 2	: Peroksizom proliferatör aktivated reseptör gama 2
QUICKI	: Quantative Insulin Sensitivity Check Index
r	: Korelasyon katsayısı
SGA	: Small for gestational age
TG	: Trigliserid
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroze edici faktör-alfa
t-PA	: Doku plazminojen aktivatör
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TxA2	: Tromboksan A2
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü



VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü  
VKİ : Vücut kitle indeksi  
WHO : World Health Organization  
MSH : Melanosit stimulan hormon  
5-HT :5 hidroksitriptofan

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>sayfa</u>
Şekil 1. Yağ hücresi oluşum döngüsü .....	3
Şekil 2. Adiponektinin antiaterojenik ve insülin duyarlılığı üzerine etkileri .....	6
Şekil 3. Kilo alımının nedenlerinden bazıları ve etkileşimleri .....	12
Şekil 4. Nesiller arası obezite ilişkisi .....	14
Şekil 5. Vücut yağ miktarı ölçümünde kullanılan yöntemler .....	20
Şekil 6. Obezitede insülin direnci ve endotel disfonksiyonu progresyonu .....	23
Şekil 7. İnsülin direnci oluşumuna etkili olan mekanizmalar .....	24
Şekil 8. Hipertansiyon etyopatogenezi .....	31
Şekil 9. Vasküler bozulma ve komplikasyonları .....	33
Şekil 10. Vasküler dengenin kontrolü .....	50
Şekil 11. Vasküler shear stressin etkisi .....	59
Şekil 11. Endotel hücresinden NO salınımı ve düz kas gevşemesi .....	59
Şekil 13. Longitudinal planda brakiyal arterin ultrasonik 2D görüntüsü .....	66
Şekil 14. Sfingomanometrenin ve alıcının yerleştirilmesini gösteren şematik çizim .....	67
Şekil 15. Olguların cinsiyete ve VKİ'ine göre yüzde dağılımı .....	69
Şekil 16. Olguların kemik yaşları ile takvim yaşlarının değerlendirilmesi .....	69
Şekil 17. İki grubun lipit parametreleri açısından değerlendirilmesi .....	72
Şekil 18. Olguların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının değerlendirilmesi .....	75
Şekil 19. AAV'nin gruplarda incelenmesi .....	79
Şekil 20. Grup 1'deki olguların insülin direnci, dislipidemi ve AAV değerine göre dağılımı .....	80
Şekil 21. AAV ile VKI arasındaki ilişkinin incelenmesi .....	84
Şekil 22. AAV ile ürik asit düzeyi ilişkisi .....	85
Şekil 23. Sitokinlerin hepatik etkileri ve endotel fonksiyonları ile etkileşimleri .....	96

## RESİMLER DİZİNİ

	<u>sayfa</u>
<b>Resim1.</b> Kullanılan voluson ultrason cihazı.....	65
<b>Resim 2.</b> Ölçümün yapılış şekli .....	65

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.</b> İştahı arttıran ve azaltan hormon ve peptitler .....	2
<b>Tablo 2.</b> Vücut ağırlığını düzenleyen faktörler .....	4
<b>Tablo 3.</b> Obezitenin sınıflaması.....	10
<b>Tablo 4.</b> Ülkemizdeki fazla tartılı ve obez prevalansı .....	11
<b>Tablo 5.</b> Obezitenin sekonder nedenleri .....	13
<b>Tablo 6.</b> İdeal vücut ağırlığı yüzdesi değerlendirilmesi.....	21
<b>Tablo 7.</b> Açlık plazma glukoz düzeyinin değerlendirilmesi .....	24
<b>Tablo 8.</b> Pubertal durum ve bazal insülin seviyesi .....	25
<b>Tablo 9.</b> OGTT'nin değerlendirilmesinde ikinci saat plazma glukozu değerleri.....	25
<b>Tablo 10.</b> Obez çocukları taramak için gereken risk faktörleri .....	27
<b>Tablo 11.</b> IDF'nin metabolik sendrom kriterleri .....	28
<b>Tablo 12.</b> DSÖ kriterlerine göre çocuklara uyarlanmış metabolik sendrom kriterleri.....	29
<b>Tablo 13.</b> NCEP-ATPIII'e göre çocuklara uyarlanmış metabolik sendrom kriterleri.....	29
<b>Tablo 14.</b> Total kolesterol ve LDL düzeyleri .....	36
<b>Tablo 15.</b> Yaş ve cinsiyete göre trigliserit için 95. persentil düzeyleri.....	36
<b>Tablo 16.</b> HDL düzeyleri .....	36
<b>Tablo 17.</b> Çocukluk obezitesinin sistemlere göre komplikasyonları .....	39
<b>Tablo 18.</b> Obezite tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların etki mekanizmaları.....	44
<b>Tablo 19.</b> Etki alanlarına göre obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar .....	46
<b>Tablo 20.</b> Cerrahi tedavi için hasta seçim ölçütleri .....	48
<b>Tablo 21.</b> Endotel hücresinin fonksiyonları.....	50
<b>Tablo 22.</b> Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler .....	51
<b>Tablo 23.</b> Endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açan durumlar.....	56
<b>Tablo 24.</b> Endotel fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan belirteçler .....	57

<b>Tablo 25.</b>	Endotel disfonksiyonu ölçümünde kullanılan yöntemler .	58
<b>Tablo 26.</b>	Çalışma dışı bırakılma kriterleri	62
<b>Tablo 27.</b>	Olguların antropometrik özellikleri	68
<b>Tablo 28.</b>	Olguların pubertal gelişimine göre dağılımı	70
<b>Tablo 29.</b>	Cinsiyet ve VKİ 'ye göre bel/kalça oranı değişimi	70
<b>Tablo 30.</b>	Grupların biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirilmesi	71
<b>Tablo 31.</b>	Grupların lipit parametreleri arasındaki ilişki	71
<b>Tablo 32.</b>	Glukoz metabolizması açısından iki grubun değerlendirilmesi	72
<b>Tablo 33.</b>	IR HOMA 'nin iki grupta cinsiyetlere göre değişimi	73
<b>Tablo 34.</b>	Hormonal parametreler açısından iki grubun değerlendirilmesi	74
<b>Tablo 35.</b>	Olguların kan basınçlarının değerlendirilmesi	74
<b>Tablo 36.</b>	Erkek olguların kan basınçlarının VKİ'ye göre incelenmesi	75
<b>Tablo 37.</b>	Kız olguların kan basınçlarının VKİ'ye göre incelenmesi	75
<b>Tablo 38.</b>	Olguların epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması	76
<b>Tablo 39.</b>	Ek gıda başlama zamanının iki grup arasında incelenmesi	76
<b>Tablo 40.</b>	Kilo alım yaşları	76
<b>Tablo 41.</b>	Gruplar arası anne- baba VKİ'lerinin değerlendirilmesi	77
<b>Tablo 42.</b>	Anne ve babanın VKİ'lerinin değerlendirilmesi	77
<b>Tablo 43.</b>	Grupların ailesinde obez kişi varlığı	77
<b>Tablo 44.</b>	Grupların egzersiz yapma sıklıkları ile VKİ'leri arasındaki ilişki	78
<b>Tablo 45.</b>	Grupların beslenme düzenleri arasındaki ilişki	78
<b>Tablo 46.</b>	AAV'nin iki grupta değerlendirilmesi	78
<b>Tablo 47.</b>	AAV değerinin eşik değeri ile değerlendirilmesi	79
<b>Tablo 48.</b>	Doğum kilosunu ve AAV arasındaki ilişki	80
<b>Tablo 49.</b>	Anne sütü alma süresi ile AAV arasındaki ilişki	81
<b>Tablo 50.</b>	AAV'nin cinsiyetlere göre değerlendirilmesi	81
<b>Tablo 51.</b>	Obezite başlama yaşına göre AAV'nin değerlendirilmesi	82
<b>Tablo 52.</b>	Gruplar arasında biyokimyasal ve hormonal parametrelerin AAV'ye etkilerinin karşılaştırılması	83

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde artmış yağ kitlesi olarak tanımlanan obezite, dünyayı etkisi altına alan en önemli hastalıklar içinde altıncı sırada bulunmaktadır (1). Dünya Diabet Federasyonu ve Uluslararası Obezite Çalışma Birliği tarafından yayınlanan raporda çocukluk çağı obezitesinin 1990'lerden itibaren dramatik olarak arttığını ve çocukların her yıl %1'inin fazla kilolu olarak gruba eklendiğini göstermiştir (2). Bu artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir (3). Bu olguların tanımlandıktan sonra erken dönemde gerekli önlemlerin alınması ve izlenmesi elzemdir. Bu önlemler alınmadığı takdirde 'obez adult' haline gelmeleri ve olumsuz metabolik sonuçları kaçınılmaz olacaktır.

Çocuk ve adolesan dönem obezitesi tüm sistemleri etkilese de obezitenin en önemli morbidite ve mortalite sebebi kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileridir. Araştırmalar obezitede gelişen kardiyovasküler sistem bozukluğunda endotel fonksiyon bozukluğunu ve ateroskleroza işaret etmektedir. Bu durum pek çok mekanizma (insülin direnci, oksidatif stres, nitroz oksit, sitokinler) ile izah edilmeye çalışılsa da halen tartışmalıdır (4). Son zamanlarda aterosklerozun öncüsü olan yağlı çizgilenmenin ve vasküler endotel bozulmanın temelinin çocukluk çağında başlama ihtimali üzerinde durulmaktadır (5,6). Ancak çocukluk çağında bu konuda yapılmış çalışmalar son derece kısıtlı ve sonuçları çelişkilidir.

Biz de bu amaçla çalışmamızda yaşları 7-18 yıl arasında olan 59 obez ve 45 kontrol olguda endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla noninvaziv bir yöntem olan akım aracılı vazodilatasyon (AAV) yöntemini uyguladık (7). Ayrıca sağlıklı ve obez olguların epidemiyolojik, biyokimyasal, hormonal ve klinik özelliklerinin AAV'ye olan etkilerini araştırdık. Böylece bu konuda yapılacak çalışmalar; gelecekte çocukluktan başlayan obezitede kardiyovasküler hastalık yönünden öncü belirteçlerinin erken dönemde tanınmasına olanak verecek ve gereken önlemler erkenden alınarak adultte gözlenebilen kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önüne geçmede ilk adımlardan birii olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. VÜCUDUN ENERJİ DENGESİ

Hipotalamus vücudun enerji dengesini sağlayan en önemli merkezdir. Enerji alım ve harcanımını düzenler. Ventromedial bölgesi tokluk, lateral bölgesiyle açlık sinyallerini alır. Bu nöroendokrin düzenlemede, afferent sistem, merkezi sinir sistemi değerlendirme ve entegrasyon ünitesi (ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamus) ve efferent sistem rol alır. Bu sistemlerin herhangi birinde bozulma obeziteyle sonuçlanabilmektedir (8,9).

İştahı ve besin alınmasını etkileyen hormon ve peptidler tablo1'de gösterilmiştir (8).

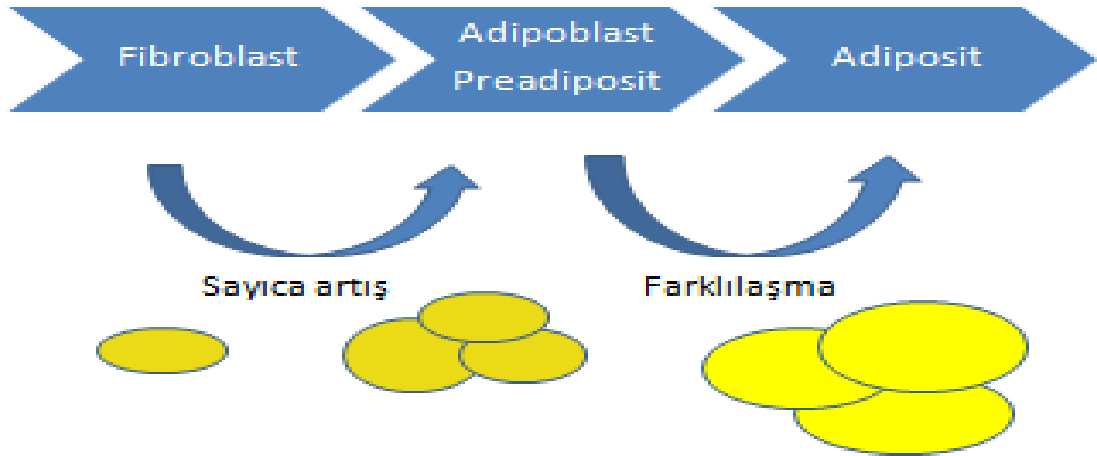
**Tablo 1.** İştahı arttıran ve azaltan hormon ve peptitler

İştah durumunu etkileyen peptitler	
Arttıranlar	Azaltanlar
Ghrelin	Leptin
Kolesistokinin	Alfa MSH (Melanosit stimulan Hormon)
Kortizol	POMC
Agouti ilişkili protein	insülin
NPY (Nöropeptid-Y)	Serotonin (tokluğu algılar)
Oreksin	Dopamin
Melanin Con H	PC-1 (Prohormon konvertaz)
GABA (Gama Amino Bütirik Asit)	Beta adrenerjik
Alfa adrenerjik	PPY (Pankreatik polipeptid-Y)
Endokannabinoidler	Glukagon benzeri peptidler
Galanin	Kortikotropin salgılayıcı hormon (CRF),
Noradrenalin	Tirotropin salgılayıcı hormon
Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)	Kolesistokinin, bombesin, amilin
	Melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R),
	Nörotensin, ve amfetamin regulated transkript (CART), adrenomedüllin

Vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağı yağ dokusudur. Yağ dokusunda depolanan trigliseritler insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon gibi yağ hücresine etki eden hormonlar ile kontrol edilirler. İnsülin hücrelerde lipogenez hızlandırırken diğerleri lipolizi aktive eder.

Yağ hücresinden leptin, Acrp30 (adiponektin, adipoQ), TNF $\alpha$ , adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, metalotionin, resistin, adipsin, asilation-stimule protein (ASP), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), Prostoglandin-I2 (PGI2), Prostoglandin-F2 (PGF2) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (10,11).

Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. Haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere dönüşür, yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar (şekil 1). Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sadece hücre büyüklüğü değişir. **Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik** (hücre sayısı ve büyüklük artışı şeklinde), **puberte sonrası obezite hipertrofik** (sadece hücre çapı ve hacminde büyüme şeklinde). Yağ hücrelerinin büyüklüğü 10-200  $\mu$ m kadar olabilmektedir. Böylece hücre çap olarak 20 kat kadar büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme bin kata ulaşabilmektedir (11,12).



**Şekil 1.** Yağ hücresi oluşum döngüsü



Vücut ağırlığı ve yağ dağılımı üzerine çok sayıda mekanizma etki etmektedir. Tablo 2’de kilo alımı üzerine kısa ve uzun etkili bazı maddeler listelenmiştir.

**Tablo 2.** Vücut ağırlığını düzenleyen faktörler

Kilo alımı üzerine etkili düzenleyiciler	
Kısa etkili	Uzun etkili
-Kolesistokinin (tokluk)	- Nöropeptit Y (iştah düzenleyicisi)
- Ghrelin (oreksijenik)	- Aguti-related protein
- Peptit YY (anoreksijenik)	- İnsülin
	- Leptin
	- POMC (iştah baskılayıcısı)
	- MC4R
	- PC1

Yağ hücresinden salınan bazı madde hormon ve sitokinlere aşağıda değinilmiştir (11, 13).

**1. PAI-1:** Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür.

**2. Anjiotensinojen:** Kan basıncı ve elektrolit dengesinin sağlanmasında rol oynayan anjiotensin II’nin öncü maddesidir. Preadipositlerin yağ hücresine farklılaşmasını, besin alımı sinyallerine cevap oluşturulmasını ve yağ hücresinin büyüklüğünün düzenlenmesini sağlar.

**3. Leptin:** Yağ hücreleri tarafından sentezlenir, iştahı baskılar ve termogenezi artırır. Leptin’in reseptörü en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkez olan hipotalamusta yer almaktadır. Etkisini hipotalamus arkuat nukleusları, ventromedial ve dorsomedial hipotalamusta bulunan reseptörü aracılığı ile gösterir. Nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılanmasını inhibe eder. Bu etkilerle birlikte enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır. Leptinin yağ hücresinden salgılanması vücut yağ miktarıyla orantılıdır. Obez kişilerde ve insülin direnci olanlarda, kadınlarda seviyeleri artar. Leptin eksikliğinde iştah artışı olur (14,15).

Leptinin insülin reseptör substratın (İRS) tirozin fosforilasyonuna sebep olarak oluşturduğu insülin direncinde leptin düzeyleri yüksektir. Pankreatik reseptör bozukluğu

sonucu hiperinsülinizm, hipotalamik reseptör defekti sonucu şiddetli hiperfaji, metabolik hızda yavaşlama, erken başlangıçlı obezite, termogenez defekti, hipogonadizm görülmektedir (12,16).

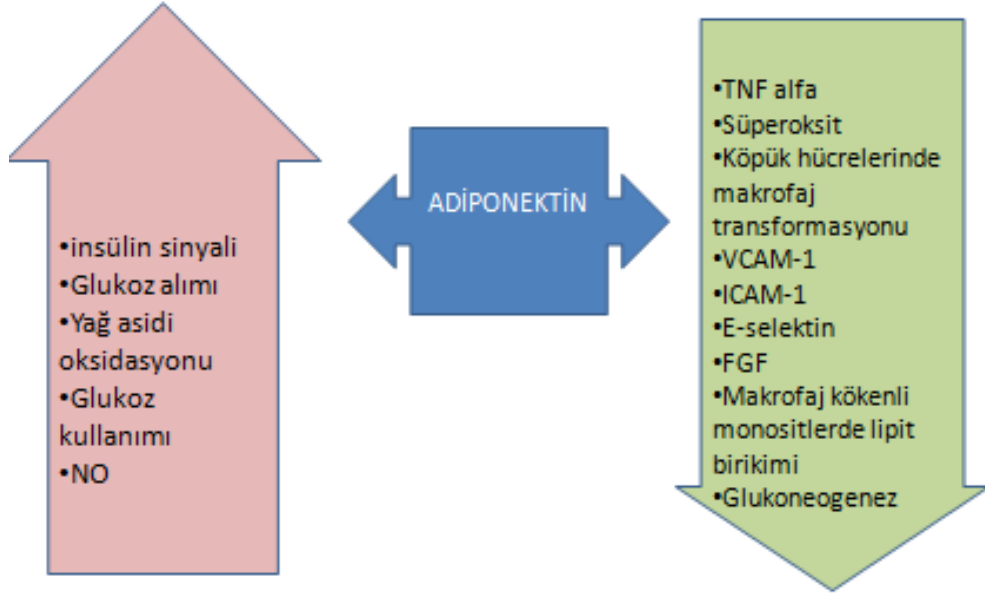
Plazma leptini için kardiyovasküler olayların gelişme riskini etkilediği yönünde çalışmalar mevcuttur (15, 16). Leptin IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  üretimini ve enerji kullanımını artırır. Leptin aynı zamanda endotel işlevlerini de etkiler. In vitro çalışmalarda leptinin reaktif oksijen ürünlerinin yapımını arttırarak endotel hücre kültürlerinde oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (17).

**4. TNF- $\alpha$ :** Yağ hücresinden salgılanır, yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler. TNF-  $\alpha$  apoptotik etkilidir ve insülin reseptör sinyalinin bozarak insülin direnci oluşumunda etkin olur. Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde TNF-  $\alpha$  plazma seviyesi düşük olarak saptanmıştır (10). TNF- $\alpha$ , oksidatif stresi uyararak ve endotel kaynaklı NO sentazın transkripsiyonunu ve posttranskripsiyonel gen ekspresyonunu inhibe ederek endotel disfonksiyonunu arttırmakta ve aterogenezise neden olmaktadır (6).

**5. IL-6:** Vücut savunmasında, glikoz ve yağ metabolizmasında yer alır. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar. Visseral yağ dokusu deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kez daha fazla IL-6 üretir (18).

**6. Resistin:** Yağ hücresinden salgılanır. Obezite ve Tip 2 diyabet ile bağlantılı bir hormondur. Resistinin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünülmektedir (10). Resistinin invivo ve invitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Resistinin, farelerde intraperitoneal enjeksiyonu hedef hücrelerin glukoz toleransını ve insüline duyarlılığını azalttığı görülmüştür. Reseptörü henüz bilinmediğinden karaciğer ve kasların hedef organ olabileceği tahmin edilmektedir. Resistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epididimal beyaz yağ dokusunda bulunur. Obezitenin derecesi ile yağ hücresi resistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptanmıştır (10, 19,20).

**7. Adiponektin:** Yağ dokusundan salınan bir plazma proteindir. Plazmadan glukoz, trigliserid, serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır. Karaciğerde glukoz sentezini azaltır. Hasarlı damar duvarında inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini bloke eder ve antiaterosklerotik etki gösterir (16) (şekil 2).



**Şekil 2.** Adiponektinin antiaterojenik ve insülin duyarlılığı üzerine etkileri

Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır. Bu durum visseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısında uyumlu bir mekanizmadır (11, 21).

**8. Adipsin:** Yağ dokusu metabolizmasında yer alır.

**9.Acrp 30:** Yağ hücresinden salgılanan, serumda bulunan, insülin stimülasyonu ile salgılanan bir hormondur. Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo, kronik uygulamalarda, Acrp 30 enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Acrp 30'un insülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır (10).

Enerji harcanmasında etkili olan diğer faktörlerden grelin oreksijen iken; peptit YY, oksintomodulin, kolesistokinin, insülin, pankreatik polipeptit, amilin, leptin, adiponektin anoreksijenik, glukagon benzeri peptit anoreksijen ve insülin stimulan, gastrik inhibitör peptit ise insülin stimulandır. Salgılanan sitokin, peptitler ve hormonların mutasyonları da görülebilmekte ve genellikle hipotalamik obeziteye neden olabilmektedirler (22).

**GENETİK MUTASYONLAR:** Gen haritasında insan obezite fenotipi ile ilişkili çok sayıda gen, belirteç ve kromozomal bölge saptanmıştır. Oluşan genetik mutasyonlardan bazıları aşağıda belirtilmiştir (22).

**Proopiomelanokortin (POMC) Mutasyonu:** POMC hipotalamustaki nöronlar tarafından yapılır. POMC, hipotalamik-pituiter-adrenal aksta alfa melanosit stimüle edici hormon ( $\alpha$ -MSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve  $\beta$ -endorfin gibi bir seri hormon yapımında rol alır. POMC'den yapılan bu nöropeptidler melanokortin 4-reseptörünün (MC4R) fizyolojik agonistidir. POMC eksikliği bulguları kızıl saç, yenidoğan döneminde görülen ACTH eksikliğine bağlı adrenal yetmezlik ve hayatın ilk aylarındaki aşırı iştah ve obezitedir. Obezite olmasına rağmen boy uzamaları hızlanmıştır. Bir yaşında 15 kilogram ağırlığına ulaşabilirler (23).

**Melanokortin-4 reseptör mutasyonu:** Obezite ile birlikte tanımlanan tek gen mutasyonlarının çoğu MC4R genindedir. Bu gen mutasyonunun global prevalansı ciddi obezite olgularda %2,5 civarındadır (24). Erken başlayan ciddi obezite ve ataklar halinde de görülebilen aşırı iştah vardır. Monogenik obezite bozukluklarının tersine MC4R mutasyonları nonsendromik obeziteye neden olur. Yağsız vücut kitlesinde artış olurken leptin, lipid düzeyleri, metabolik hızları, adrenal, tiroid ve üreme fonksiyonları normaldir (25).

**Prohormon konvertaz -1 gen defekti:** Hipogonadotropik hipogonadizm, adrenal yetmezlik, hiperproinsülinemi ve obezitedir (23).

**Melanokortin-3 mutasyonu:** Çok nadirdir.

**Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör gama 2 (PPAR $\gamma$ - 2) mutasyonu:** Nadir olarak görülebilir.

**SIM1 aleli mutasyonu:** SIM1 bir transkripsiyon faktörüdür. SIM1'in hedef dokusu bilinmemekle birlikte MC4R'ün eksprese olduğu en önemli alanlardan birisi olan paraventricüler nükleusun gelişimi için gerekli bir genidir. Nöroendokrin gelişimi etkileyerek obezite, aşırı iştah artışı ve lineer büyüme hızında artışa neden olur (23).

**Beyin nörotrofik faktör (BNF) miyozin ilgili kinaz bozukluğu:** BNF, intrauterin dönemdeki ve hipotalamustaki nöronların gelişimini sağlayarak bellek ve kognitif faaliyetlerden de sorumluyken mutasyonunda aşırı iştah, hafızada sorunlar ve obezite meydana gelir (26).

**Leptini etkileyen mutasyonlar:** Leptin ob geni tarafından kodlanır ve ob /ob mutasyonu sonucunda leptin seviyesinde, enerji kullanımı ve fizik aktivitede ise azalma yanı sıra obezite, hiperfaji, hipotermi geliştiği gözlenmiştir. Bu mutasyon bugüne kadar iki ailede bildirilmiştir (27). Doğum kilosu normal olmasına rağmen hızla morbid obezite gelişimi olur. Devamlı gıda arama davranışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonunda azalma, immün sistem bozukluğu, hipogonadizm ve foliküler stimulan hormon, luteinizan hormon, growth hormon (GH), tiotropin stimulan hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi hormonların ritimlerinde bozukluk görülür (28).

Leptin reseptör gen ile leptinin bağlanması düzenlenir. Leptin reseptör genindeki mutasyonlar nedeniyle leptine karşı direnç gelişir. Bu mutasyon obez üç kız kardeşte tanımlanmıştır. Serum leptin seviyeleri çok yüksek (>200 ngr/ml) olan bu çocuklar normal kiloda doğduktan hemen sonra ilk birkaç ayda hiperfaji ile hızlı kilo almaları nedeniyle incelenmişlerdir. Bu mutasyonlara bağlı olarak gelişen obezite otozomal resesif olarak katılır. Hipotalamik hipotiroidi, puberte gelişim bozukluğu, GH'un hipoglisemiye yanıtında bozulma eşlik edilebilir (28,29).

Konjenital leptin eksikliği de otozomal resesif geçiş gösterir. Hastalarda hiperfaji, gecikmiş puberte, hipometabolik durum, ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin insanlardaki enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermiştir (28).

**SİRKADİYAN RİTM:** Canlılar endojen sirkadiyan saatlerine göre endokrin sistem, uyku, termoregülatör sistemler gibi fizyolojik işlevlerini düzenlerler.

Ön hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek sirkadian saatin merkezidir. Bunun yanı sıra karaciğer kalp gibi organların da kendilerine ait sirkadian saatleri vardır (30,31). Sirkadian ritmin bozulmasının olası nedenleri metabolik bozukluklar, besin alımı, yemeklerin zamanlaması ve bazı besinlerdir. İnsülin, adiponektin, glukagon, kortikosteron, leptin ve grelin gibi önemli hormonlar sirkadian ritm ve metabolik hastalıklarla ilişkilidir (31).

Vücut ağırlığını kontrol eden sistem gün uzunluğundan etkilenir. Vardiyalı çalışan kişilerde obezite insidansında artış olur (32). Ayrıca leptin salınımı da diurnal değişiklik gösterir. Bu nedenle vücut ağırlığını kontrol eden hormonları etkileyen

sirkadian ritmdir (33). Beslenme, özellikle yağlı yiyecekler sirkadian ritmi bozar. Leptin, TSH, testesteron salınımı bozulur. Ayrıca karanlıkta besin alımı artar (34).

Uyku süresi kısa olanlarda leptin düzeyi azalır, ghrelin düzeyi artar. Bu da artan iştah nedeniyle VKİ 'inde obezite ve tip 2 DM riskinde artma nedeni olabilir. VKİ'den bağımsız olarak 1204 katılımcının 5 ve 8 saat uyku arasındaki farka bakıldığında leptin seviyesinde %15.5 azalma ve ghrelin seviyesinde %14,9 artış gözlenmiştir (27).

## **2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ**

Latince'de obezite 'obesiteus' sözcüğünden türemiş olup, 'yemekten dolayı' anlamındadır. Şişman karşılığı olarak kullanılan "obezus", iyi beslenmiş anlamına da gelir (35). Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlanmış ve en riskli on hastalıktan biri olarak belirtilmiştir (1). Çocuk ve adölesanlarda obezite insidansındaki artış Türk toplumunda ve dünyada önemli bir problem haline almaktadır. Toplumun sağlığı üzerine olan zararlı etkileri, takibinin maliyeti, obezitenin önlenmesi ve çocukluk çağında tedavisinin belirlenmesi önem kazanmıştır (36). 1963 ile 2004 arasında obezite sıklığı adölesanlarda %3'ten %17'ye ve 6-11 yaş grubunda %4'ten%19'a ve 2-5 yaş grubunda ise %5'ten %14'e yükselmiştir (12, 37).

İnsan vücudunda esansiyel ve non esansiyel yağlar trigliseritler halinde yağ dokusundaki adipositlerde depolanmaktadır. Bir infant doğduğunda vücut ağırlığının %12'si yağ iken,6 aylıkken bu oran %25'e ulaşır ve sonraki 10. yılda vücut yağ oranı %18'e geriler. Puberte ile erkeklerde %15-18'e gerilerken kızlarda %25-28'e çıkar (38).

Obezite bir diğer ifade ile enerji alımı ve tüketimi arasındaki uygunsuzluk sonucu fazla enerjinin, adipoz dokuda trigliserid formunda depolanmasıyla oluşur (8).

## **2.3. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI**

Obezite tanısı vücuttaki yağ dokusu miktarının arttığıının gösterilmesi esasına dayanır. Obezitenin sınıflaması tablo 3'de gösterilmektedir (39).

**Tablo 3.** Obezitenin sınıflaması

---

**A. Anatomik özelliklerine göre**

**1. Hipersellüler obezite:** Yağ hücre sayısının artar.

Çocukluk çağındaki obezite tipidir. Erişkinde nadirdir.

**2. Hipertrofik obezite:** Yağ hücreleri büyüklüğü ve lipid içeriğinde artış vardır.

Erişkin dönemde ve gebelikte başlar.

---

**B. Yağ dağılımına göre**

**1. Android tip (abdominal/santral):** Yağ dokusu karın ve göğüste birikir.

**2. Gynoid tip (gluteal/ periferal):** Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanır.

---

**C. Obezitenin başlama yaşına göre**

**1. Çocukluk döneminde**

**2. Erişkin dönemde**

---

**D. Etiyolojiye göre**

**1. Primer Obezite**

**2. Sekonder Obezite**

---

#### **2.4. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ EPİDEMİYOLOJİSİ ve PREVALANSI**

Günümüz yaşam tarzı nedeniyle beslenme alışkanlıklarında oluşan değişiklikler, yağ ve karbohidratlı gıdaların tüketiminin artması ve çocukların oyun gibi fiziksel aktivite yerine televizyon, bilgisayar karşısında zaman geçirmeleri obezite sıklığının artış nedenlerinden biridir. Dünyada özellikle 1960'lardan sonra obezite sıklığında artış saptanmıştır. 1960'tan 1994'e kadar %4'ten %10'a kadar artan obezite prevalansı, 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'i tarafından 6-11 yaş arasında %16 olarak belirlenmiştir (40). Ülkemizde de yapılmış olan çalışmalarda her 100 çocuktan 10 tanesinde obezite riski olduğu gösterilmiştir (41).

Obezite sıklığındaki artış epidemiyeye benzer artış göstermektedir. DSÖ'nün verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %25'inin normal ağırlıkta ancak obeziteye aday, %15'inin obez, %10'nun morbid obez, %25'inin fazla kilolu olduğu bilinmektedir. Buna göre, bugün dünya nüfusunun sadece %25'inin bu epidemiden etkilenmemiştir. 94 ülkede yapılan çalışmada global prevalansı %3,3 iken

daha çok Orta Doğu, Kuzey Afrika, Latin Amerika'da fazla tartılı (*overweight*) sıklığında artış bulunmuştur (1). Mısır'da obezite prevalansı %4 iken Kızlarda ve erkeklerde obezite prevalansı Portekiz'de %12 - %9 ve Suudi Arabistan'da %7 - %6 ve Malezya'da %10 -%7 olarak bulunmuştur (42, 43).

Dünya genelinde çocuklar artık daha genç yaşlarda kilolu hale gelmektedir. Ülkemizde sağlıklı geniş tabanlı ve çok merkezli prevalans çalışmaları henüz yeterli değildir. Son yıllarda farklı bölge ve illerimizden prevalans çalışmaları çıkmıştır.

Bu çalışmalar neticesinde doğu bölgelerde obezite sıklığının batı bölgelere göre daha az olması yaşam tarzı ile ilgili olabilir. Ülkemizdeki obezite sıklığı Avrupa ülkelerine benzediği düşünülebilir (42). Fazla tartılı çocuk sıklığı ise %10-14 olup bölgelere göre pek değişkenlik göstermemektedir. Yapılan saha çalışmalarında çocuklarda obezite prevalansı ise %9,7-12,8 arasında bulunmuştur (44,45).

**Tablo 4.** Ülkemizdeki fazla tartılı ve obez prevalansı (44, 45)

	Yıl	Vaka sayısı	Yaş aralığı	Fazla tartılı prevalansı	Obezite prevalansı	Yazar
<b>Antalya</b>	2007	737	10-14 yaş	%12,8	%8,4	Kentsel
<b>Aydın</b>	2005	1348	6-16 yaş	%12,2	%3,6	Dişçigil
<b>Bursa</b>	2007	5368	6-12 yaş	%12,4	%7,8	Sağlam
<b>Van</b>	2007	9048	6-18 yaş	%11,2	%2,2	Yuca
<b>Isparta</b>	2005	5026			%11,6	Dündar
<b>Mardin</b>	2007	715	6-15 yaş	K:%16,9 E:%12,7	K: %4,4 E: %4,3	Gözü
<b>Eskisehir</b>	1996	2896	7-18 yaş		E: %4,5 K:%6,1	Uçar
<b>Kocaeli</b>	2000	E:269 K:287	6-12 yaş		E: %10 K: %4,5	Akaç
<b>Muğla</b>	2004	4260	6-15 yaş	%16,7	%6,3	Süzek
<b>Rize</b>	2005	1395	14-18 yaş	%11,8	%3,9	Gümüşler



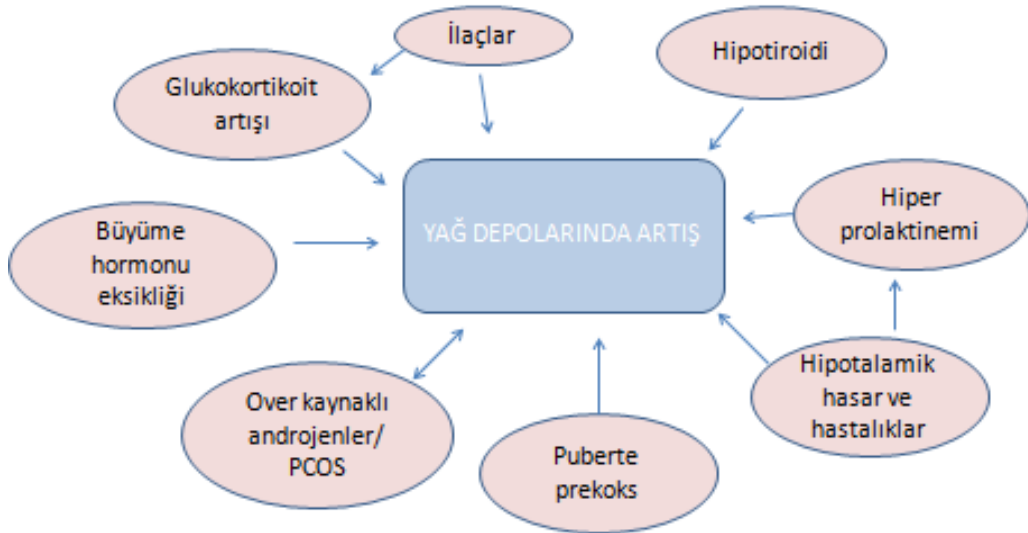
## 2.5. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ NEDENLERİ

Çocuklarda obezitenin gelişmesinde etkili olan faktörler arasında; genetik ve çevresel faktörler, ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, çocuğun aktivite derecesi, televizyon seyredilmesine ayrılan süre, ilk bir yaşta anne sütü verme süresi, verilen ek besinlerin türü ve başlanma zamanları, sedanter yaşam şekli sayılabilir.

Obezite etyolojisinde rol alan faktörlere göre aşağıdaki gibi sınıflanabilir: (39,41,46).

**1. Basit (Eksojen) Obezite:** Obezitenin en sık görülen tipidir ve alınan enerji harcanandan fazladır. Aile öyküsü olabilir. Boy genellikle 50 persentilin üzerindedir. Kemik yaşı takvim yaşıyla uyumludur. Mental durumu ve fizik muayene bulguları normaldir. Altta yatan primer bir hastalık yoktur.

**2. Sekonder (Endojen) Obezite:** Metabolik ve hormonal bozukluklara ikincil obezitedir. Obezite prevalansının %1'den daha az bir grubu oluşturur. Endokrin nedenler daha çok Cushing hastalığı veya sendromu, hipotiroidizm, hipotalamik obezite ve GH eksikliği gibi hastalıklardır. Aile öyküsü olmayabilir. Boy genellikle kısadır (şekil 3,tablo 5).



Şekil 3. Kilo alımının nedenlerinden bazıları ve etkileşimleri

Altta yatan metabolik ve hormonal bozukluklara bağı olarak zekada düşüklük, kemik yaşı geriliği, fizik muayenede patolojik bulgular eşlik edebilir.

**Tablo 5.** Obezitenin sekonder nedenleri (39,46)

---

**A. ENDOKRİN**

1. Hipotiroidizm
2. Büyüme hormonu eksikliği
3. Pseudohipoparatiroidi
4. Cushing hastalığı ve sendromu
5. İnsülinoma, hiperinsülinizm
6. Polikistik over sendromu
7. Hipotalamik-bozukluklar
  - a) *Frohlich Sendromu*
  - b) *Tümör (Kraniyofarenjiyoma)*
  - c) *Travma*
  - d) *Post-enfeksiyöz (Ensefalit)*

---

**B. SENDROMİK**

1. Obezite ve zeka geriliği ile giden otozomal geçişli sendromlar
  - a) *Prader – Willi sendromu*
  - b) *Angelman sendromu*
  - c) *Albright Herediter Osteodistrofisi*
  - d) *Delesyon 2q37*
  - e) *Delesyon 6q16.2*
  - f) *MUPD (Maternal uniparental dizomi) krom.14*
  - g) *Bardet – Biedel sendromu*
  - h) *Alström sendromu*
  - i) *Carpender sendromu*
  - j) *Cohen sendromu*
  - k) *Down sendromu*
  - l) *Miksoplöidi*
2. Obezite ve zeka geriliğine neden olan X'e bağı sendromlar
  - a) *Börjeson – Forssman – Lehman sendromu*
  - b) *Shasi X'e bağı mental retardasyon sendromu*
  - c) *Wilson – Turner sendromu*
  - d) *Ahmad sendromu*
  - e) *Prader Willi sendromu – Fragile X*
  - f) *Atkin Flaitz sendromu*
  - g) *Clark – Baraister sendromu*
  - h) *MEHMO sendromu*

---

**C. İLAÇLAR**

1. Glukokortikoidler
  2. Amitriptilin (Trisiklik antidepresanlar)
  3. Siproheptadin
  4. Fenotiazin
  5. Östrojen, Progesteron ve Lityum
-

### 2.5.1. Genetik Nedenler

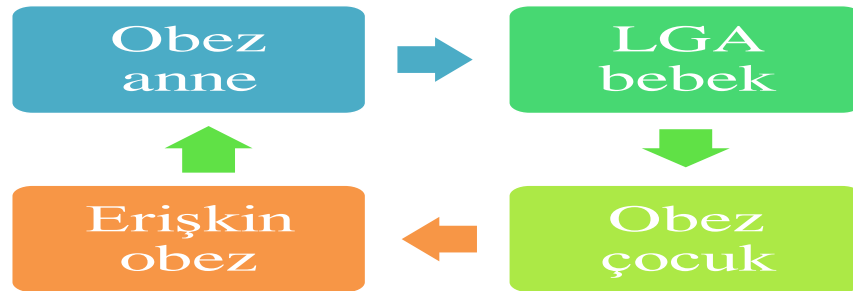
Genetik faktörler obezite etyolojisinde önemli rol oynar. Genetik ve beslenme ile ilgili faktörler yağ dokusunun gelişimini belirler. Yağ dokusu gelişimi perinatal dönemde başlar ve hayat boyu devam eder. Özellikle yaşamın ilk yılı ve preadolesan dönemde kalori alımındaki artış, yağ doku hücrelerinin sayısında artışa yol açar (11).

Obezitenin %25-40 oranında genetik nedenlere sekonder olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Birçok genin obezite ile birlikteliği tespit edilmiş olup, bu nedenle obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Çok nadir olsa da tek gen mutasyonuna bağlı obezite de saptanmıştır (22,23).

VKİ olarak değerlendirildiğinde genetik - ailesel ilişki, ebeveynen çocuğa 0.20, kardeşten kardeşe 0.25 relatif kat sayısı ile geçtiği bilinmektedir (şekil 4).

Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisinde obez değilse %14 oranında bulunmuştur. Evlatlık verilen çocuklarda genetik olarak esas ailelerine benzer şekilde obezite görülmüştür. İkizlerde yapılan çalışmalarda obeziteye genetik eğilimi desteklemiştir. İkizlerden biri obez ise diğerinin obez olma şansı monozigotlarda dizigotlara göre daha fazla bulunmuştur (47).

Mossberg'in 500 çocuğu yaklaşık 40 yıl süre ile takip ettiği çalışmasından çıkan sonuçlara göre ailede obezite öyküsü ve puberte yıllarındaki kilolardaki fazlalık, erişkin vücut ağırlığının temel belirleyicileridir. Ailede obezite öyküsünün varlığı ile çocukluk çağında obezite riskinin yaklaşık 3 kat artmakta olduğu gösterilmiştir (48).



Şekil 4. Nesiller arası obezite ilişkisi

Epigenetik mekanizmalar da obezite gelişimi üzerinde etkili olabilir. Epigenetik mekanizmalar DNA sekansını değil, okunmasını değiştiren metilasyon, genomik imprinting gibi mekanizmalardır.

Bir hipoteze göre bölgesel olarak yaşanan büyük açlıklar sırasında ölenler olmasına rağmen bazı aileler geliştirdikleri ‘thrifty genom’ sayesinde enerji depolamayı öğrenmiştir. Açlıktan kurtulduktan sonra bu yapının daha sonraki nesillerde besinin çok olduğu zamanda obeziteye neden olduğunu göstermektedir. Annenin gebeliği sırasında açlıkla karşılaştığı durumda doğan çocuklar da yetişkinliklerinde çoğunlukla obez olmaya ve insülin direnci geliştirmeye eğilimli olmakta, bu özellik daha sonraki nesillere aktarılabilmektedir. Kazanılmış özelliklerin bu şekilde daha sonraki nesile epigenetik değişikliklerle aktarılmasının mümkün olduğu düşünülmektedir (22,46).

### **2.5.2. Yaş ve Doğum Ağırlığı**

Obezite her yaşta görülmesine rağmen çocuklarda obezite açısından riskli dönemlerin olduğu gösterilmiştir. Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3’ü, obez adolesanların ise %80’i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (49).

Daha sonra vücut yağ dokusu 6-8 yaşlarında en düşük düzeylerine yaklaşır ve ardından tekrar artma dönemine girer. Araştırmalarda VKİ’sinin yaşamın ilk yılında arttığı, daha sonraki yıllarda azaldığı gösterilmiştir. Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna “adipoz rebound” dönem denmektedir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri 5,6 ve 7 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depolamaları öne sürülmüştür (50).

Üçüncü riskli dönem adölesan dönemidir. Kalıcı yağlanmanın oluştuğu son kritik dönemdir. Bu dönemde kızlarda yağ dokusu artarken erkeklerde azalır. Obez kız ve erkek adölesanların, erişkin dönemdeki morbidite oranının, obez olmayan adölesanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin obez kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını göstermektedir (49, 50).

### **2.5.3. Cinsiyet**

İki cinsiyet arasında yağ dokusu lokalizasyonu ve diğer faktörler açısından farklılıklar vardır. Yağ dokusu kızlarda kalçada yoğunlaşırken, erkeklerde santral yerleşim gösterir ki gövdesel yağlanma hipertansiyon, kardiyovasküler faktörler, metabolik sendrom gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Adölesan kızlarda şişmanlığın getirdiği morbidite sorunları erkek çocuklardan daha yüksek oranlarda görülmüştür (51).

Cinsiyete göre obezite dağılımı ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin obezite İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya'da kız çocuklarında daha sık iken, İtalya ve Avusturya'da erkek çocuklarında oran daha yüksektir (52).

### **2.5.4. Beslenme**

Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obezite gelişimini destekler. Yaşamın ilk dönemindeki beslenme şekli, ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obeziteyi önleyici etkisi bilinmektedir (53). Formula mama ile beslenen bebeklerde obezite sıklığı anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksektir. Von Kries ve arkadaşlarının (53) yaptıkları çalışmaya göre 3 ile 6 ay arası anne sütü alan çocuklar, almayanlara göre %35 oranında daha az obez olma olasılığına sahiptirler. Hızlı yeme, az çiğneme, modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıkları, kalori ve yağdan zengin öğünler obezite sıklığının artışıdaki risk faktörleridir (54).

Öğün sayısı azaldıkça serum lipit ve insülin seviyesi artmaktadır. Atıştırma tarzı yiyecekler; yüksek kalori değeri, yüksek yağ ve karbohidrat oranı yanında düşük posa ve lif içeriği ile obezite oluşumunu kolaylaştırır. Yüksek karbohidrat içerikli gıdalar plazma insülinini arttırarak, sonuçta insüline bağımlı lipogenez ve dolayısıyla vücut yağ kitlesinde artışa yol açmaktadır (54, 55). Glisemik indeksi fazla gıdalar insülin salınımını arttır ve yağ dokusu artar. Alınan gıdalardaki fiber oranı arttıkça ağırlık artışı riski, açlık insülin düzeyleri ve tip 2 DM gelişme riski azalır. Yüksek fiberli diyet, insülin seviyelerini azaltarak obezite ve kardiyovasküler hastalıklardan korur (56). Fruktozun ise enerji alımını arttırırken enerji harcanmasını azalttığı, yağ depolanmasını uyardığı, insülin direnci oluşturduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Fazla miktarda alınan fruktoz, substratı lipogeneze kaydırıp adipogenez destekler. Fruktoz, hepatik lipit toplanmasının karakteristik olarak perisantral paternde olmasına neden olur (57).

Besinlerle alınan kalsiyumla obezite arasında ters ilişki vardır. Aynı kalori alınmasına rağmen hayvanlarda düşük kalsiyum içeren besinlerle kalsitriol düzeyi ve adipozitlere kalsiyum girişi artar. Böylece lipogenik gen ekspresyonunu ve lipogenez uyarır, lipolizi engelleyerek kilo artışına neden olurken yüksek kalsiyumlu beslenme lipogenezini inhibe eder, lipolizi arttırır, termogenezini arttırır ve yağ birikimini ile kilo alımını azaltır (58).

Kromium ve vanadium gibi eser elementler insülin sinyal mekanizmalarında görev aldığı için yetersiz alımında kronik metabolik bozukluk, DNA hasarı, mitokondrial çürüme, oksidan oluşumuna ve ileriki dönemlerde kanser ve obezite gibi hastalıklara ve hücrel yaşlanmaya neden olabilir (59).

### **2.5.5. Azalmış Fiziksel Aktivite**

Yetersiz fiziksel aktivite şişmanlığın en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, uygun tekniklerle ölçülen fiziksel aktiviteye yönelik çalışmalar çok yetersizdir. Değişik nedenlerden dolayı, obez çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde sedanter yaşama eğiliminin arttığı görülmüştür. Akşam yemeği sonrasındaki fiziksel inaktivitenin daha sık görülmesi nedeniyle alınan enerjinin farklı öğünlere

dağılımı, çocuklardaki yağlanmanın bireyler arası değişkenliğini açıklayabilmektedir (59).

Oyun alanlarının yetersizliği, çok katlı konutlarda yaşama, okul ve ödevlere ayrılan sürenin fazlalığı, sınavlara hazırlanma, televizyon seyretme ve bilgisayar oyunlarının çocukların hareketlerinin azalmasında etkili olduğu görülmüştür.

Televizyon önünde geçirilen zaman boyunca enerji harcaması azalmakta, atıştırma alışkanlıkları artmakta ve televizyon reklamlarındaki yüksek kalorili yiyecekleri yeme isteğinde artış olmaktadır (60). Bunların yanı sıra birçok programda zayıflığa karşı özendirme yapılmaktadır. Günde bir saat fiziksel aktivite ile obezite riski %12 azaltırken, bir saat televizyon seyretmek ile obezite riski %12 arttırmaktadır.

Vücut ağırlığındaki artış, total enerji harcamasında azalmaya neden olur. Bu bilgilere rağmen aşırı kilo alımı ve azalmış fiziksel aktivite arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (61).

#### **2.5.6. Sosyoekonomik ve Kültürel Düzey**

Obezite sıklığı sosyoekonomik düzeye göre de değişim göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde orta ve az gelirli sosyoekonomik durumdaki ailelerde ve çocuklarında obezite sık iken, gelişmekte olan ülkelerde orta yüksek düzeyli ailelerde fazladır. Türkiye’de ise özellikle şehir çocuklarında önemli bir sağlık sorunudur (62).

Kocaoğlu ve Köksal (1985) 11–15 yaşları arası 955 adölesan ile yaptıkları çalışmada 11-15 yaş arasındaki adölesanlarda yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocukların %7,4’ünde, düşük sosyoekonomik düzeydeki çocukların ise %15,3’ünde obezite saptamıştır. Yüksek sosyo-ekonomik düzeydeki adölesanların %15,9’unun, düşük sosyo-ekonomik düzeydekilerin ise %22,5 ’inin fazla tartılı ve şişman olduklarını belirlemişlerdir. Adölesanların sırasıyla %88,4 ile %87,7’sinin normal ve daha az fiziksel aktivite içinde olduklarını, normalin üzerinde aktivite gösteren gençlerin az olduğunu belirtmişlerdir. İki değişik sosyoekonomik ve kültürel düzeydeki adölesanlar üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek sosyo-ekonomik düzeydeki çocukların üç ana ve bir ara öğün almalarına karşın düşük sosyoekonomik düzeydeki öğrencilerde öğün atlama sayılarının fazla olduğunu bulmuşlardır (63).

### 2.5.7. Diğer Nedenler

**Psikolojik Etkiler:** Çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek iştah üzerine etkili olabilen önemli bir faktörde yaşanan aile içi olumsuz durumlardır. Özellikle puberte döneminde ortaya çıkan psikolojik bozukluklar, arkadaş edinmede zorlanma grup aktivitelerinden kaçınma çocuğu pasif hale getirir ve obeziteyi arttırabilir. Ayrıca stres hipotalamik hipofizer adrenal aksa ve kortizol üretimine etki ederek kortizolün yükselmesine ve abdominal yağ dağılımının artışına, metabolik sendrom gelişmesine neden olabilir (28,38).

**Enfeksiyonlar:** Adenovirus 36 (Ad-36) hayvan modellerinde obezite ile ilişkilendirilmiştir. Ad-36 'nın proadipojenik etkisi periferik ve santral etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada obez hastalarda Ad-36 antikor prevalansı 30%iken obez olmayanlarda 11% bulunmuştur. Ve antikor pozitifliğinin olduğu katılımcıların vücut ağırlığı belirgin olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Ad-36-seropozitif obez katılımcılar seronegatif grupla kıyaslandığında daha düşük kolesterol ve trigliserit düzeyine sahip olduğu gözlenmiştir (64).

**İlaçlar:** Glukokortikoidler, cinsiyet hormonları, antipsikotikler obezite üzerine etkili olabilirler.

## 2.6. OBEZİTENİN TANI YÖNTEMLERİ ve TANI KRİTERLERİ

Obezite çocuklarda yaşa ve cinse göre VKİ'nin 95. persentilin üzerinde olması (>+2SD) ile tanımlanırken 85. persentilin üzerinde olması (>+1 SD) fazla tartılı ve 97. persentil üzerinde olması (>+3SD) ise morbid (şiddetli) obez olarak kabul edilmektedir (1). Vücut yağ miktarını ölçmek için kullanılan yöntemler şekil 5'de gösterilmiştir (1,65).



## YAĞ MİKTARI ÖLÇÜM METOTLARI

### ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

- Vücut kitle indeksi
- Cilt kıvrım kalınlığı
- Çevre ölçümleri
- Boya göre ağırlık

### İNVAZİV /NON İNVAZİV DİĞER ÖLÇÜMLER

- Su altı vücut dansitometresi
- Total vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması
- Toplam vücut potasyum ölçümü
- Nötron aktivasyon analizi
- DEXA (dual enerji X-ışını absorpsiyometre)
- Biyoelektrik empedans
- Total vücut geçirgenliği
- Ultrasonografi
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans görüntüleme

**Şekil 5.** Vücut yağ miktarı ölçümünde kullanılan yöntemler

Klinikte tercih edilen ölçüm yöntemi aletlerinin ucuz olması, pratik, kolay uygulanabilen, yan etkisinin olmaması nedeniyle antropometrik ölçümlerdir. İndirekt olarak obezitenin derecesi ve yağ dağılımı tahmin edebileceğimiz ölçümler; vücut ağırlığı, boy, deri kıvrım kalınlığı, kol çevresi, bel kalça ölçümüdür (66).

Bunlara ek olarak boya göre ağırlık da özellikle protein enerji malnutrisyonu sınıflamalarında kullanılır. DSÖ tarafından 1977'de vücut ağırlığı ve boyu birlikte değerlendiren günümüzde de kullanılan diğer yöntem ideal vücut ağırlığı yüzdesi tanımlanmıştır (9, 67) (tablo 6).

**Tablo 6.** İdeal vücut ağırlığı yüzdesi değerlendirilmesi

İdeal vücut ağırlığı yüzdesi	Tanımlama
<%70	Ciddi beslenme yetersizliği
%70-80	Orta derecede beslenme yetersizliği
<%80-90	Hafif beslenme yetersizliği, malnutrisyon
%90-110	Normal
%110-120	Fazla tartılı
%120-140	Obezite
>%140	Ciddi (morbid) obezite

Rölatif ağırlık ise hastanın ağırlığı x 100 / ideal ağırlık formülüyle hesaplanır. %110-120 arasındaysa fazla tartılı (fazla tartılı), %120'nin üzerinde ise obez kabul edilir (9, 67).

Vücut yağ içeriğini ölçmek için direkt yöntemler olsa bile vücut kitle indeksi (VKİ) en sık ve kolay uygulanan yöntemdir. 1990'larda evrensel kabul gören obezite ölçütü olmuştur. Fakat aynı VKİ değerinde olunsa bile adiposite yaşa, cinsiyete, etnik özelliklere göre de değişiklik gösterse de VKİ, vücut yağ kitlesi ve obezite ile ilgili hastalık riski ile makul derecede ilişkilidir (1,12).

Türk çocuklarının VKİ'i 2006 yılında yayınlanan 6 -18 yaş VKİ persentil eğrileri ile belirlenmektedir (68) (bkz.ekler).

Deri kıvrım kalınlığı ölçümünde triseps, biseps, subscapular, suprailiak bölgelerden kalıpr ile ölçülür. Yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış tablolarda 85. persentil üzeri fazla tartılı, 95.persentil üzeri obez olarak değerlendirilir (1,9).

**Bel Çevresi Ölçümü ve Bel/Kalça Oranı:** Bel çevresi ölçümü santral yağlanmanın sensitif ve spesifik bir ölçüm yöntemidir. Ayrıca pediatrik popülasyondaki visseral yağlanmanın güçlü bir belirleyicisidir. Bel çevresi ölçümü çocuk ve adölesanlarda negatif lipit profili, artmış kan basıncını ve insülin rezitansını gibi obezitenin metabolik sonuçları ile de ilişki gösterir. Türk çocukları 7-17 yaş grubu için bel çevresi persentilleri yayınlanmıştır. Erişkinlerde farklı ülkelerle bel çevresi için sınır değerler yayınlanmış olsa bile çocuklar için veriler sınırlıdır. Erkeklerde

linik olarak anlamlı bel çevresi sınır değerleri 9-17 yaşları arasında sağlanabilmekleyen kızlarda 8-13 yaşlarında sağlanabilir (69) (bkz.ekler).

Obezite ve bel çevresinin hipertansiyon dislipidemi ve metabolik sendrom riskini tahmin etmede kullanıldığında bel çevre ölçümünün VKİ'ne göre daha iyi bir belirleyici olduğu bulunmuştur (70).

Bel kalça oranı için çocuklarda oluşturulmuş güvenilir eğriler henüz yoktur.

## **2.7. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI**

Obezite tedavisinin en önemli amacı oluşabilecek komplikasyonları önlemektir. Obezitenin derecesi komplikasyonların ciddiyetini gösterir.

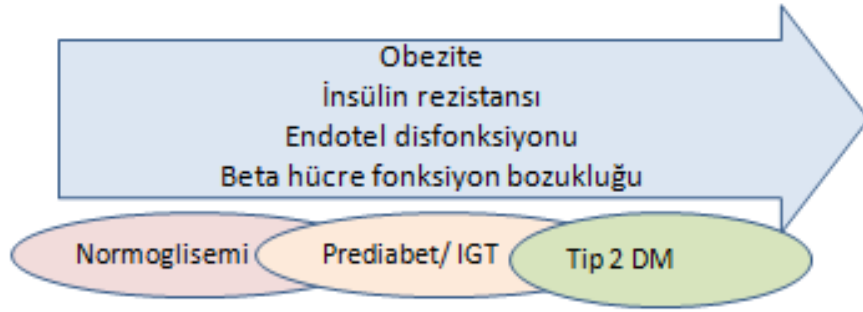
### **2.7.1. İnsülin Direnci**

Bir hormona direnç gelişmesi için reseptör duyarlılığının azalması, reseptör yapımında genetik bozukluk, antireseptör antikor oluşması, G protein yapımında bir bozukluk olması gerekir. İnsülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir. Gerçekte, insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Bu nedenle insülin duyarlı dokuların hücresel düzeyde glikoz kullanımı için gereken insülin azalmış, metabolik cevap veya glikoz metabolizması için gereken insülin ihtiyacı artmıştır (71, 72).

Obezlerde VKİ artışına paralel olarak açlık insülin düzeylerinde artma ve periferik dokularda insülin duyarlı glikoz kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir. Visseral yağ dokusunun insüline duyarlılığı düşük olduğu için abdominal obezite sırasında insülin direnci daha sık görölmektedir (3).

Obezite sırasında gelişen insülin direncine yağ hücrelerinden salınımı artan leptin, IL-6, TNF- $\alpha$  ve azalan adiponektin gibi mediyatörler neden olabilmektedir (73). Vücuttaki yağ dokusu miktarı arttıkça salınan leptin ve inflamatuvar sitokinlerin miktarı da artmaktadır. Leptin artışı sempatik hiperaktiviteye ve endotelial

disfonksiyona yol açarak obez hastalarda hipertansiyon ve ateroskleroza neden olabilir (74) (şekil 6).



**Şekil 6.** Obezitede insülin direnci ve endotel disfonksiyonu progresyonu

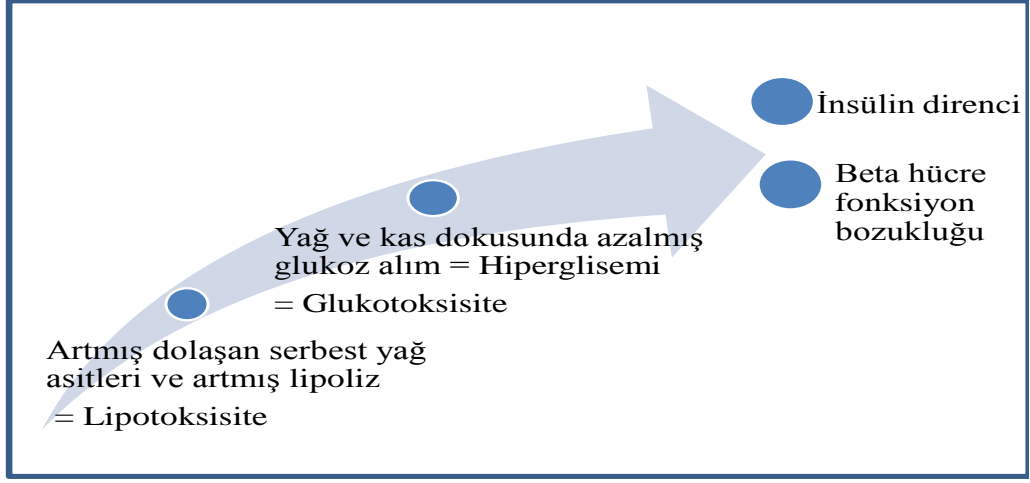
TNF- $\alpha$  kas ve yağ dokusunda insülin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır. Rezistin ve TNF- $\alpha$  artışı yanında adiponektinin azalması obezlerdeki insülin direncine neden olmaktadır. Ayrıca adiponektin azalmasının yanı sıra inflamatuvar sitokinlerin artışı ateroskleroz gelişmesinde de etkilidir (3, 75). Artan PAI-1 ile insülin direnci arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Obezitenin ciddiyeti yani vücut yağ oranı arttıkça insülin direnci daha sık görülmekte ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (71).

**Glikoz metabolizmasının ve insülin direncinin değerlendirilmesi:** İnsülin, hücrede besinlerin hücreye alımından, depolanmasından ve hücrede kullanımından sorumlu temel hormondur. Metabolik sendromda vücutta yağ, karaciğer ve kas dokularında insülin direnci olmaktadır. İnsülin direnci olan bireylerde belirli bir metabolik fonksiyonun yerine getirebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır (51).

İnsülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Vücutta insülin direnci başladığında öncelikle kaslarda insülin aracılığı ile glukoz alımı gerçekleşemez ve karaciğerde artan glikojenoliz ve glukoneogenez ile karaciğerden glukoz çıkışı artmaktadır. Artan kan glukoz seviyelerini dengelemek üzere pankreas beta hücrelerinden artan insülin salgısı ile de hiperinsülinemi meydana gelmektedir.

İnsülin konsantrasyonunu kanda sürekli yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücreleri, zaman içinde sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte,

yükselen kan şekeri beta hücre desensitizasyonu yapmaktadır. Sonuçta insülin düzeyi azalmakta, kan glukoz düzeyleri artmaktadır (3) (şekil 7).



**Şekil 7.** İnsülin direnci oluşumuna etkili olan mekanizmalar

İnsülin rezistansının olduğu durumda; hiperglisemi, hiperinsülinemi, artmış lipoliz, artmış serbest yağ asidi ve gliserol düzeyi, artmış hepatik trigliserit ve apo B sentezi, hipertrigliseridemi, azalmış HDL, artmış küçük yoğunluklu LDL, artmış glukoneogenez, artmış protein katabolizması ve azalmış protein sentezi, hiperürisemi görülür (77).

İlk yapılması gereken plazma glikoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesidir. Erken dönem insülin direncinde hiperinsülinemiye bağlı olarak açlık plazma glikozu normal düzeylerde kalabilmektedir.

En az 10 saatlik açlık sonrası alınan plazma glikoz düzeyi tablo 7'deki gibi değerlendirilir (78).

**Tablo 7.** Açlık plazma glukoz düzeyinin değerlendirilmesi

Plazma glukoz düzeyi	Değerlendirme
<100 mg/dl	Normal
100-125 mg/dl	Bozulmuş açlık glikozu
≥126 mg/dl	Diyabetes mellitus

Açlık insülin değerinin >15 mU/L olması kabaca hiperinsülinemi olarak yorumlanmaktadır (78).

Fizyolojik olarak puberte ile birlikte yağ oranının ve serbest yağ asitlerinin artışına bağlı olarak insüline direnç gelişmekte ve insülin düzeyi artmaktadır (79). Bazal insülin düzeyi puberte evresine göre sınıflandırılabilir (78,80) (tablo 8).

**Tablo 8.** Pubertal durum ve bazal insülin seviyesi

<b>Evreler</b>	<b>Bazal insülin düzeyi</b>
- Prepubertal	$\geq 15 \mu\text{IU/ml}$
- Puberte evre II-IV	$\geq 30 \mu\text{IU/ml}$
- Postpubertal	$\geq 20 \mu\text{IU/ml}$

İnsülin sensitivite indeksi, FGIR (Fasting glucose/insulin ratio) açlık kan şekerinin (mg/dl) açlık insülin düzeyine ( $\mu\text{U/ml}$ ) bölünmesi ile hesaplanmakta ve bu oranın çocuklarda 6'nın üzerinde olması beklenmektedir (79).

İnsülin duyarlılığı ise “quantative insulin sensitivity check index” (QUICKI) aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (76).

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(\text{insülin } 0.\text{dakika}) + \log(\text{glukoz})}$$

Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında 120. dakika insülin düzeyinin 75 mU/L'den yüksek veya zirve insülin düzeyi 150 mU/L olması hiperinsülinemi/insülin direnci olarak kabul edilmektedir. OGTT'de total insülin düzeyinin 300 mU/L'den fazla olması da hiperinsülinemi olarak belirtilmektedir (81).

**Tablo 9.** OGTT'nin değerlendirilmesinde ikinci saat plazma glukozu değerleri

<b>Plazma glukoz düzeyi</b>	<b>Değerlendirme</b>
<140 mg/dl	Normal
140-199 mg/dl	Bozulmuş glukoz toleransı
>200 mg/dl	Diyabetes mellitus

İnsülin direncini değerlendirmek için homeostasis model assesment insülin direnç indeksi (IR-HOMA) kullanılmaktadır. IR-HOMA değeri en az 10 saatlik açlık sonrası alınan örnek ile aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\text{IR-HOMA} = \frac{\text{Açlık plazma glikozu (mmol/l)} \times \text{açlık plazma insülini (}\mu\text{U/ml)}}{22,5}$$

IR-HOMA değerinin artması insülin direncini destekler. IR-HOMA ile insülin direncinin değerlendirilmesinin dezavantajı açlık insülin değeri kullanılarak hesaplanmasıdır. İnsülin direnci açlıktan önce toklukta gelişmektedir. Stimulasyon testleri ile (örneğin oral glikoz tolerans testi) insülin direncinin değerlendirilmesi en doğru yaklaşımdır ve en erken dönemde insülin direncinin saptanmasını sağlayacaktır (78,79).

IR-HOMA'nın insülin direncinin tanımlanmasında özgül ve güvenilir bir yöntem olduğu, öglisemik/hiperglisemik klemp teknikleri ile yüksek korelasyon gösterdiği görülmüştür (78). Özellikle Tanner evre 3'de insülin direnci pik yapması nedeniyle ergenlik döneminde farklı eşik değerlerinin kullanılmasını önerilmektedir. Conwell ve ark. IR-HOMA için sınır değeri çocuklarda >2,5 ve adölesanlarda >4 olarak tanımlamıştır (82). Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise IR-HOMA sınır değerinin pubertal erkeklerde 5,22 (duyarlılık %56, özgüllük %93,3), kızlarda 3,82 (duyarlılık %77,1, özgüllük %71,4) olarak belirtilmiştir. IR-HOMA için Türk çocuklarında sınır değer 3,16 olup bu sınır değerinin duyarlılığı %76 ve özgüllüğü %66'dır (80,81).

Genel olarak karbonhidrat metabolizması için taranması gereken obez hastalar, ADA (82) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) (83) önerisine göre fazla kilolu ve obez olan çocuklarda, şu risk faktörlerinden en az birini taşımaları gerekmektedir (tablo 10).

**Tablo 10.** Obez çocukları taramak için gereken risk faktörleri

<b>1. Birinci veya ikinci derece akrabalarda Tip 2 DM</b>
<b>2. İnsülin direnci bulguları (akantozis nigrikans, PKOS, hipertansiyon, dislipidemi, SGA)</b>
<b>3. Annede gestasyonel DM</b>
<b>4. Risk grubu populasyon (Hispanik, Afrikalı, Asyalı, Amerikalı)</b>

Bu hastalara kontrollerinde yapılması gereken tetkikler; 10 yaşından sonra veya ergenlik başlayınca ve üç yılda bir ADA'ya göre açlık kan şekeri, IDF'ya göre ilk basamak tarama testi olarak OGTT yapılmalıdır. Obezlerde bozulmuş glukoz toleransı varsa yakın izlemi gerekir. İzlemde her yıl olguların %2-14'ü tip 2 DM'e dönüşür (84).

Hiperinsülinemi, karaciğerde aterogeneze rolü olan ve protrombozdan sorumlu olan fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır. İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler oluşur (85). Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyon uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve PAI-1 düzeylerinde artma olmaktadır (13).

*Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör (PPAR)- $\gamma$* , insülin duyarlılığı, inflamasyon, metabolik sendrom, vasküler tonus, kan basıncı üzerinde ve lipid metabolizması-aterojenik dislipidemide gen ekspresyonunu düzenleyerek anahtar rol oynayan bir reseptör grubudur. PPAR- $\gamma$  izoformunun uyarılması insülin direncini önemli ölçüde azaltır ve ateroskleroz sürecini yavaşlatır (72,86).

### **2.7.2. Metabolik Sendrom**

1989 da Kaplan ve ark. tarafından obezite hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve ya tip 2 DM'den oluşan bulguları ölümcül dördü olarak adlandırmışlar ve bu isim zamanla değişmiş ve özellikler erişkinler için kullanılan birçok kriter ortaya çıkmıştır. Metabolik sendrom ile eş anlamlı kullanılan başlıca terimler; plurimetabolik sendrom, yeni dünya sendromu, insülin direnci sendromu, dismetabolik sendrom, sendrom X, ölümcül dördü'dür (3).



Metabolik sendrom mortalite ve morbidite nedeni olduğu için obezitenin komplikasyonları arasında en önemlilerinden biridir. Metabolik sendrom Reaven tarafından 1988’de erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukları, kan basıncı yüksekliği, tip 2 DM ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki bağlantıyı tanımlamak için tanımlanmıştır. Santral obezite, hiperinsülinizm, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıklara ve serebrovasküler hastalıklara eğilim olduğu saptanmıştır (38).

Metabolik sendromun fizyopatogenezi; plazmada normal miktarda insülin bulunmasına rağmen insüline karşı direnç olması nedeniyle dokulara glikoz alımının sağlanamaması, karaciğerden VLDL ve glukoz üretimini baskılayamaz. Visseral yağ dokusu arttıkça insülin direnci artar. Oluşan insülin direnci ateroskleroz ve glukoz metabolizmasında bozulma nedeniyle oluşabilecek diyabet gelişiminde önemli rol oynar (77).

IDF 2007’de 10 yaştan büyük çocuklar için metabolik sendrom kriterlerini belirlemiştir (Tablo 11). Ayrıca DSÖ ve *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATPIII) kriterlerine göre de metabolik sendrom tanımlamaları vardır (Tablo 12 ve 13).

**Tablo 11.** IDF’nin metabolik sendrom kriterleri

Yaş	Obezite	Kan Şekeri	HDL-K	Kan Basıncı	Trigliserit
6-10	Bel çevresi $\geq 90$ p	Metabolik sendrom tanımlanamaz fakat aile öyküsü, tip 2 DM, dislipidemi, KVH, HT ve veya obezite varsa ek inceleme gerektirir.			
10-16	Bel çevresi $\geq 90$ p	$\geq 100$ mg/dl ya da tip 2 DM varlığı	<40 mg/dl	Sistolik $\geq 130$ mmHg Diyastolik $\geq 85$ mmHg	$\geq 150$ mg/dl
>16	Erişkin IDF kriterleri kullanılır (Bel çevresi $\geq 80$ cm, $\geq 94$ cm; HDL-K <50 mg/dl kadın; <40 mg/dl erkek)				

(Tanı için bel çevresi -santral obezite- yanı sıra en az 2 kriter gereklidir.)

**Tablo 12.** DSÖ kriterlerine göre çocuklara uyarlanmış metabolik sendrom kriterleri

<b>Anormal glukoz dengesi</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Açlık hiperinsülinizmi</li><li>2. Bozulmuş açlık glukozu</li><li>3. Bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte aşağıdakilerden en az 2'si</li></ol>
<b>VKİ &gt; 95 p</b>
<b>TG &gt; 105 mg/dl (&lt;10 yaş), 136 mg/dl (&gt;10 yaş)</b>
<b>HDL &lt; 35 mg/dl</b>
<b>Sistolik kan basıncı &gt; 95 p ve ya mikroalbuminüri</b>

**Tablo 13.** NCEP-ATPIII'e göre çocuklara uyarlanmış metabolik sendrom kriterleri

<b>VKİ &gt; 95p ve aşağıdakilerden 3 ya da daha fazla kriter olması</b>
<b>AKŞ &gt; 100 mg/dl (bozulmuş açlık glukozu)</b>
<b>Bel çevresi &gt; 75 p</b>
<b>TG &gt; 100 mg/dl (yaşa göre &gt; 95 persentil)</b>
<b>HDL &lt; 50 mg/dl (15-19 yaş erkek &lt; 45 mg/dl) (yaşa göre &lt; 5 persentil)</b>
<b>Kan basıncı ≥ 90 p</b>

Bu farklı tanımlamalar nedeniyle metabolik sendrom sıklığı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları da çeşitlilik göstermektedir. Amerika'da Cook ve ark. yaptığı çalışmada 12-19 yaş arası çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ATP III kriterlerine göre %4 saptanmış olup obez hastalarda ise bu sıklık %28,7 olarak belirlenmiştir (3). Ülkemizde Çizmecioğlu ve ark. 2-18 yaş arasındaki 131 obez hastada dünya sağlık örgütü kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığını %20 olarak saptamıştır. Ergür ve ark. ise 70 obez çocuğun %18,8'inde pubertal grupta daha fazla olmak üzere, metabolik sendrom saptamışlardır (87).

**Obez hastalarda metabolik sendrom gelişimine neden olan risk faktörleri:**

Intrauterin büyüme geriliği olan bir fetüste transplasental besin geçişinin yetersizliğine bağlı olarak kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direnci oluşmakta ve buna 'fetal programlanma' denmektedir. Bu durum daha sonraki dönemlerde

insülin direnci ve metabolizma bozuklukları oluşturabilmektedir. Diğer nedenler olan genetik faktörler, bebeklik döneminde hızlı kilo alımı, pubertal dönemde yağ dokusu artışı ve özelliklerin değişmesi ise insülin direncini artırarak metabolik sendrom gelişmesine neden olmaktadır (11,12).

### **2.7.3. İnflamasyon**

Obeziteye insülin direncinin de eşlik etmesiyle ve metabolik sendromda inflamatuvar süreç nedeniyle immün sistem aktive olmaktadır. IL-6 ve TNF- $\alpha$ , CRP, komplemanlar, serum amiloid A,  $\alpha$ -1 asid glikoprotein, haptoglobin ve fibrinojenin sentezi uyarılmaktadır. Endotel aktivasyonu veya endotel disfonksiyonu ile hücre adezyon molekülü çoğalmakta, monositlerin kemotaksisi ve subendotelyal bölgeye geçişi artar, endotelyal NO sentezi azalmaktadır. İnflamasyonun mu süreci başlattığı yoksa inflamasyonun insülin direnci ile ortaya çıkan endotel hasarının bir sonucu mu olduğu henüz net değildir (88).

### **2.7.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Obezite, sempatik sinir sistem aktivasyon artışı ve endotel fonksiyon bozukluğu oluşturarak kardiyovasküler hastalıkları artırmakta olup, bunlarla ilgili birçok mekanizma olup günümüzde hepsi tam olarak açıklanmamıştır (89,90,91).

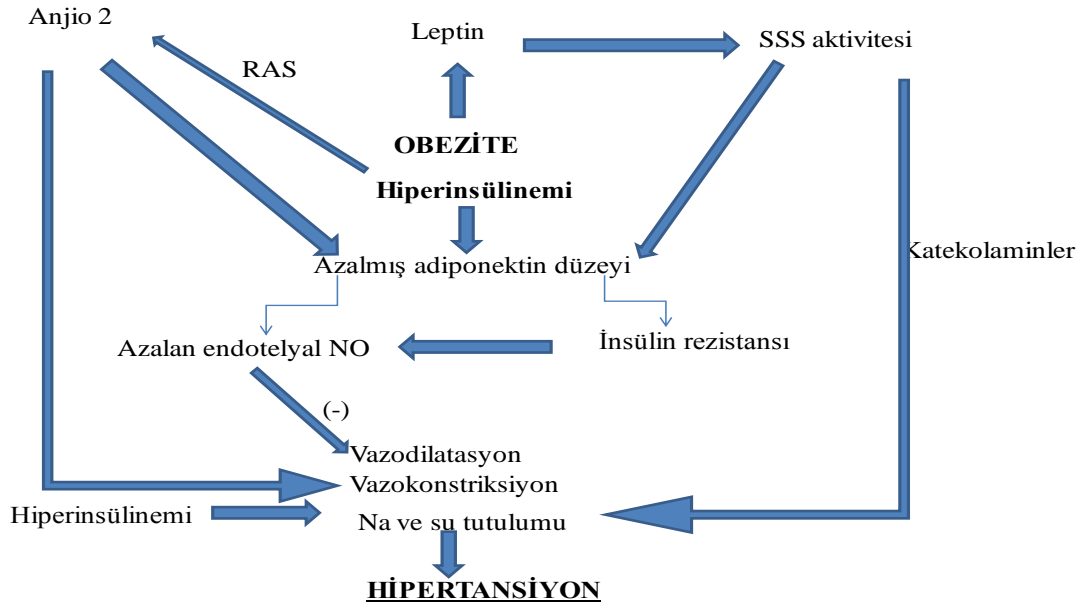
**Hipertansiyon:** Hipertansiyonun belirlenmesi için üç ayrı ölçüm yapılmalı ve ortalaması alınmalıdır. Yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre hazırlanmış olan cetvellerde, sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin 95 persentil ve üzerinde olması hipertansiyon, 90 persentil ve üzerinde fakat 95 persentilin altında olması ise prehipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Kan basıncı değeri, 90 persentilin altında olsa bile,  $\geq 120$ - 80 mmHg ise hasta prehipertansif olarak kabul edilmelidir (92).

276.835 çocuk ile yapılan bir kohort çalışmasında çocuk çağında yüksek VKİ'nin çocuklarda erişkin dönemde kardiyovasküler hastalık riskinde artışa ve mortaliteye neden olduğu görülmüştür. Erkeklerde fatal olay sayısı kızlara göre daha fazla olarak raporlanmış (93). İngiltere'de 2-14 yaş aralığındaki 2.399 çocukla yapılan bir çalışmada çocukluk çağı obezitesi ve iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm arasında ilişki bulunmuştur (94). Bogalusa Kalp Çalışması verilerinde 5-10 yaş arası

fazla kilolu çocukların yaklaşık %60'ının bir tane kardiyovasküler risk faktörüne (yüksek kan basıncı, hiperlipidemi veya yüksek insülin seviyeleri gibi) sahip olduğu, yine aynı çalışmada 5-10 yaş arası fazla kilolu çocukların %20'sinden daha fazlasının ise 2 veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip olduğu gösterilmiştir (95).

Sorof ve ark. çalışmalarında, okul çağındaki obez çocuklarla obez olmayanları karşılaştırdığında 3 kat fazla hipertansiyon prevalansı olduğunu göstermişlerdir (96). Bogalusa Kalp Çalışma Grubu fazla ağırlıklı çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin sırası ile 2,5 ve 3,7 kat arttığını bildirmişlerdir (95). Dokuz yaşında iken obez veya aşırı ağırlıklı olan çocukların, 25 yaşında iken erkeklerde %53, kadınlarda %32 oranında hipertansif veya prehipertansif olduğu görülmüştür. Vücut yağ oranı ve VKİ arttıkça kan basıncı da artmaktadır. Abdominal obezite hipertansiyon gelişimi açısından daha risklidir (97).

Obezite sırasında olan insülin direnci, hiperinsülinemi ve diğer metabolik bozukluklar hipertansiyon üzerine etkilerini farklı yollarla göstermektedirler. Bunlar; sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, kasları besleyen arterlerde vazodilatasyona direnç gelişimi ve plazma renin aktivitesi, anjiyotensinojen, anjiyotensin 2 ve aldosteron düzeylerinde artıştır (şekil 8).



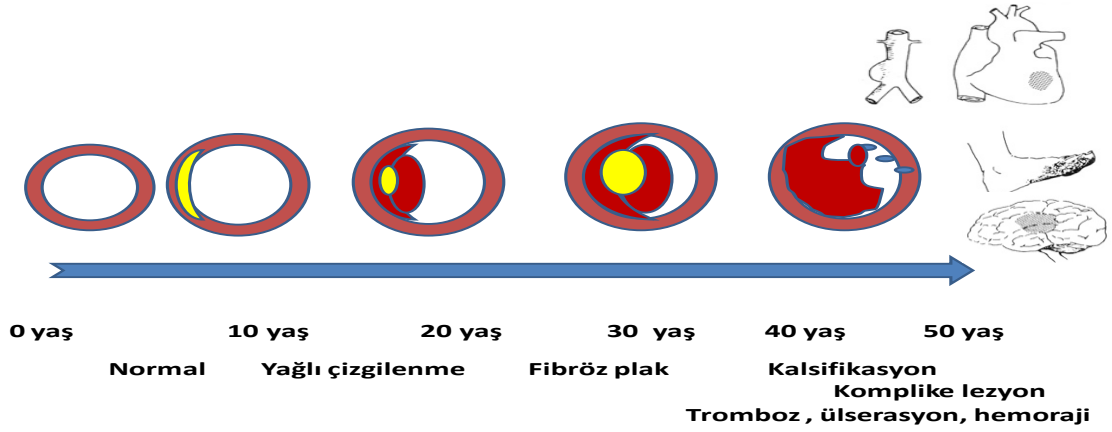
**Şekil 8.** Hipertansiyon etyopatogenezi

Obezitenin başladığı erken dönemlerde artan renal tübüler absorpsiyon nedeniyle sodyum retansiyonu olmaktadır. Ekstraselüler sıvı artmakta ve volüm yüklenmesi meydana gelmektedir. Artan insülin, vasküler düz kas hipertrofisini arttırmakta ve proliferasyonu uyararak vazokonstriksiyona eğilim yaratmaktadır. Hücre membranı taşıyıcı sistemindeki değişikliklere bağlı hücre içi kalsiyum miktarının artması ve bu nedenle gelişen vazokonstriksiyon, endotelial nitrik oksit sekresyonunun azalması ve artan endotelin-1 sekresyonu, vazodilatatör etkili prostoglandinlerin sekresyonunun azalması da hipertansiyonu tetiklemektedir.

Artan kortizol düzeyi ile artmış yağ dokusuna bağlı olarak 11  $\beta$ -hidroksi steroid dehidrojenaz tip 1 enziminin aktivitesindeki artış kortizonun kortizola çevrilmesini arttırarak hipertansiyona neden olmaktadır. İnflamasyon da damar fonksiyonları etkileyerek hipertansiyona katkıda bulunmaktadır. Obez çocuk ve adolesanlarda hipertansiyon gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri arasında ailede hipertansiyon öyküsü, puberte, insülin direnci ve hipertrigliseridemi varlığı sayılabilir (98,99).

Obez hastalarda koagülopatinin de artması nedeniyle ateroskleroz daha da hızlanır. Çocuk ve adolesanlardaki hiperkoagülabilité ise VKİ ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Tip 2 DM, dislipidemi ve hipertansiyon obez hastalarda en önemli kardiyovasküler sistem sorunu olan ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir (97,100).

**Ateroskleroz:** Obezite çocukluk ve adolesan döneminde çeşitli mekanizmalarla vasküler endotelde yapısal ve işlevsel bozukluğa neden olmakta ve ateroskleroz gelişimine zemin hazırlamaktadır. Özellikle abdominal obezitenin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı ve bunun sadece erişkinlerde değil çocuk ve adolesanlar için de geçerli olduğu gösterilmiştir (101).



**Şekil 9.** Vasküler bozulma ve komplikasyonları

Obezitede ateroskleroz gelişmesinde etkili olan faktörler endotel hasarı ile ilişkilidir. Bunun nedenleri ise: (3, 102,103)

**1. Hipertansiyon:** Kan basıncı artışı arterlerde mekanik strese neden olmaktadır. Hipertansiyon damarlarda düz kas hücre hipertrofisine ve kollajen sentezinin artmasına neden olarak arteriyel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır. Hem sistolik hem de diastolik hipertansiyon ateroskleroz için risk faktörüdür.

**2. Dislipidemi:** Plazma trigliserid, VLDL, küçük ve yoğun LDL düzeylerinde artma, HDL düzeyinde azalma risk faktörü olduğu gibi yağ hücresi kültürlerinde yağ asitlerindeki artışın oksidatif stresi arttırmaktadır. Bu nedenle NO yapımını azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olup aterogenezi tetiklemekte, insüline direnci daha da artmaktadır.

**3. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi:** İnsülin direnci vazokonstriksiyona ve iskemik doku hasarına eğilim yaratmaktadır. NO sentezi azalırken endotelin-1 sekresyonu artmaktadır. İnsülin direncinin obez çocuklarda artmış ateroskleroz riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir.

**4. Hiperglisemi:** Hiperglisemi superoksit radikallerinin oluşmasına neden olarak endotelial hasara neden olmaktadır.

**5. Kronik inflamasyon:** CRP artışı, TNF- $\alpha$  ve IL-6, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve endotelial yüzeydeki lökosit adezyon moleküllerinin

sekresyonunu uyarmaktadır. PAI-1 fibrinolizi inhibe ederek vasküler lümende fibrin depositlerinin toplanmasına neden olmaktadır. Kronik inflamasyonun ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**6. Adiponektin:** İn vitro çalışmalarda monosit adezyonunu azalttığı, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe ettiği, düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı ve endotelden NO yapımını arttırdığı gösterilmiştir. Adiponektinin güçlü antiaterojenik ve endotel işlevlerini koruyucu etkisi bulunmuştur (104).

**7. Leptin artışı:** Vasküler endotelde leptin reseptörleri bulunur. Deneysel çalışmalarda leptin artışının aterojenik etkisinin olduğu ve endotelial hücrelerde oksidatif stres artışına neden olduğu; ayrıca vasküler hücrelerde kalsifikasyonu uyarıcı ve damar düz kas hücrelerinde proliferatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Obez ergenlerde yapılan bir çalışmada hiperleptineminin endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan yukarıdakilerin aksine, leptinin NO sentaz enzim aktivitesini artırarak NO salınımını sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (15).

### **2.7.5. Karaciğerde Yağlanma ve Dislipidemi**

Lipit bozuklukları obez hastalarda hatta çocukluk çağında bile sık görülmektedir. 12 yaşındaki 1.598 çocuğun izleminde artmış triseps cilt kıvrım kalınlığı ile artmış LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile düşük HDL kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (105).

Obez çocuk ve adölesanların %58'inde karaciğer yağlanması görülmektedir. Karaciğer enzimlerinde özellikle ALT düzeyi yükselebilir. İlk olarak karaciğerde yağlanma meydana gelirken daha sonra inflamasyon ve hepatosit hasarı, steatohepatit oluşmaktadır. Karaciğer biyopsisinde inflamatuvar değişiklikler ve fibrozis görülebilmektedir (106).

Metabolik sendromlu hastalarda dislipidemi; HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeydedir. İnsülin direncinde visseral yağ dokusu, periferik yağ dokusuna göre insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençlidir (107,108).

İnsülin normalde yağ dokusunda lipolizi uyarırken, hiperinsülinemi durumunda apolipoprotein B100 yıkımı artmaktadır. İnsülin direnci ile lipoprotein lipaz (LPL) enzim aktivitesi azalmaktadır. LPL, VLDL klirensinde rol oynar ayrıca kolesterol ester transfer proteini (CETP) VLDL'deki TG'lerin HDL'deki kolesterol esterleri ile değişimini sağlayarak kolesterol esterinden zengin VLDL ve TG'den zengin HDL oluşumu ile sonuçlanmasını sağlamaktadır. Sonuçta TG'den zengin lipoproteinlerin (VLDL, VLDL kalıntıları, LDL kalıntıları, şilomikron kalıntıları) düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Ek olarak adipositlerden fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri de hepatositlerde trigliserit sentezinde kullanılmaktadır (109).

Sonuçta insülin direnci ve hiperinsülinemi hem karaciğerde lipid sentezini arttırmakta hem de sekresyonunu azaltmaktadır. Kilo verilmesi ile karaciğerde biriken trigliserit miktarı azalmaktadır (107,108).

Metabolizma sonucu oluşan artık lipoproteinler damar endotelinde köpük hücre oluşumuna, lokal enflamasyona, plak oluşumuna sebep olmaktadır. Bu yüzden artık lipoproteinler de aterojeniktir. Artan metabolizma nedeni ile HDL seviyelerinde normalin altında değerler görülmektedir (110).

HDL antiaterojenik aktiviteye sahiptir. Antiinflamatuvar, antitrombotik etki ile beraber ters kolesterol transport işlevi görmektedir. HDL partikülleri güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Gerçekte HDL'nin antioksidan etkisi kardiyoprotektif etkisinde yer alan temel mekanizmasıdır.

Her ne kadar metabolik sendromda LDL seviyelerinde artış gözlenirse de LDL partikülleri daha küçük ve yoğundur. Tüm bu değişiklikler aterojenik potansiyeli arttırmaktadır (110,111).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) patogenezi henüz tam olarak anlaşılmış olmasa da oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunun sonucu olarak artmış lipit toplanması ve lipotoksisite önemli patofizyolojik faktörlerdir. Santral obezite ve insülin rezistansı sonucunda artmış trigliserit ve serbest yağ asitleri yüklemesinden dolayı, bozulmuş glikoz kullanımının varlığında, karaciğer kas ve pankreatik beta hücrelerinde dahil olduğu non adipoz dokularda trigliserit toplanmasına neden olmaktadır. ALT nasıl karaciğer yağlı infiltrasyonunda artıyorsa miyokartta ya da iskelet kasında da yağ depolanması olduğunda benzer yansımalar sonucunda artabilmektedir. Bu dokularda intraselüler trigliserit yükü, uzun zincirli açıl



co-A havuzunu arttırmaktadır. Bu da non oksidatif metabolik yollar ve toksik metabolit oluşumu ve ayrıca mitokondrial disfonksiyon, reaktif oksijen radikallerinin üretimine neden olmaktadır. Bunun gibi lipit bağlı değişiklikler organ disfonksiyonuna ve hücre apoptozuna yol açar (112).

İnsülin direnci ve dislipidemi varlığında endotelial disfonksiyon çok erken yaşlarda başlamakta, hatta çocuklarda aterosklerotik plak oluşumu görülebilmektedir (111).

Tablo 14'de 1991'de NCEP (113) tarafından riskli kolesterol düzeyleri Amerikalı çocuk ve ergenlerde yaşa ve cinsiyete göre persentillerle hazırlanmışken diğer lipit parametreleri içinde sınır değerler vardır (78, 114).

**Tablo 14.** Total kolesterol ve LDL düzeyleri (mg/dl)

	<b>Total kolesterol</b>	<b>LDL kolesterol</b>
<b>İstenilen düzey</b>	<170	<110
<b>Sınırdaki yüksek</b>	170-199	110-129
<b>Yüksek</b>	≥200	≥130

**Tablo 15.** Yaş ve cinsiyete göre trigliserit (mg/dl) için 95. persentil düzeyleri

	<b>Erkek</b>	<b>Kız</b>
<b>5-9 yaş</b>	85	126
<b>10-14 yaş</b>	111	120
<b>15-19 yaş</b>	143	126

**Tablo 16.** HDL düzeyleri (mg/dl)

	<b>Düşük</b>	<b>Sınırdaki düşük</b>	<b>Normal</b>
<b>HDL</b>	≤35	35-45	≥45

### 2.7.6. Solunum Sistemi Etkileri

Uyku solunum bozuklukları obezlerde ve hatta obez süt çocuklarında bile sk grlmektedir. Obstrüktif apne ve hipopne dönemleri en önemli uyku solunum bozukluklarından dır. Ayrıca uyku solunum bozuklukları sıklığı obezite derecesi attıkça artmaktadır. Aşırı obez hastaların (VKİ> 60 kg/m<sup>2</sup>) %75'inde obstrüktif uyku apnesi saptanmıştır. Ayrıca bu çocuklarda kilo kaybı ile apne sıklığının azaldığı belirlenmiştir. **zellikle uykunun REM döneminde üst hava yolları kollaps olmaya daha eğilimlidir ve hava akımının azaldığı gösterilmiştir** (115). Obstrüktif uyku apnesi olan çocuklarda gün boyu dalgınlık, hafıza ve dikkatte azlık ve öğrenme güçlüğü görülebilmektedir (116). Obeziteye bağlı ventilasyon kapasitesinde azalma, kronik hipoksi ve hiperkapni ile giden ciddi solunum bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyon, somnolans, sağ kalp yetmezliği tabloya eşlik etmek, pulmoner emboli ve ani ölüme neden olabilmektedir. Bu zellikle Prader Willi gibi sekonder obezitesi olan çocuklardaki aşırı obeziteye bağlıdır (116).

Altta yatan akciğer sorunu olmadan obez çocuk ve adölesanlar, fiziksel eforun artması, egzersiz toleransının azalması ile çok çabuk nefes nefese kalabilmektedirler; bu da çocukların egzersiz yapma isteğini azaltmaktadır. Astımı olan obez çocuklarda obez olmayanlara göre üst hava yolu akımında azalma ve proinflatuar değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obezitede görülen metabolik bozuklukların astım üzerindeki etkisi tam olarak ortaya konulamamışken astımlı çocuk ve adölesanların %44' ünün obez olduğu, fakat atopi ve aile öyküsü açısından obez olmayan olgulara göre fark bulunmadığı gösterilmiştir (117).

### 2.7.7. Obezitenin Diğer Komplikasyonları

**Ortopedik sorunlar:** Çocuk ve adölesan dönemde obeziteye bağlı ortopedik komplikasyonlar sıklıkla grlmektedir. Kilo artışı denge üzerine negatif etki eder ve travma, kırık riski artmaktadır. Femur başı epifiz kayması, ayak bileği va ayağa iletilen yk sonucu ayak tabanında düzleşme ve buna bağlı eklem ve bağlarda ağrılar görülebilmektedir. Blount hastalığı ise obezite ile birlikteliği sk olan proksimal medyal tibiada ossifikasyon bozukluğu sonucu alt ekstremitede varus deformitesidir (116).

**Gastrointestinal komplikasyonlar:** Gastroözefajial reflü hastalığı (GÖR) ile daha çok erişkin obezitesi arasındaki ilişki gösterilmiş olsa bile aşırı obez adölesanlarda reflü riski %40'lara ulaşmıştır. GÖR sonucu özefajit, özefagus adenokarsinomu gelişebilmektedir. Kronik öksürük de astım ve larenjit sıklığında da artışa yol açmaktadır. Özellikle adölesan obez kızlarda safra taşı sıklığında artış görülmektedir (116, 118).

**Hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu:** Seks hormonları ile ilgili enzimler yağ dokusunda sentezlenmektedir. Genç bayanlarda dolasımdaki testosteron %50'ye varan oranlarda yağ doku kaynaklıdır. İnsülin direnci hem ovaryan hem de adrenal androjen ve östrojen üretimini uyarmaktadır.

**Obez kızlarda seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri düşüktür.** Bu nedenle dolaşımda seks hormonlarının biyolojik olarak aktif serbest formları artmaktadır. Tüm bu hormonal bozukluklar nedeniyle adolesan kızlarda menstürel düzensizlik ve erken başlangıçlı polikistik over sendromu riski yüksektir. Obezite, oligomenore ve amenore, insülin rezistansı, hirsütizm, akne ve akantozis nigrikans, polikistik over sendromu olarak adlandırılmaktadır. Polikistik over sendromlu kızların %40-60'ı obezdir. PKOS'un etyopatogenezinde insülin önemli bir bileşendir ve obezite PKOS'un klinik olarak ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Obez olan PKOS'lularda hirsütizm ve adet düzensizliği daha kolay ortaya çıkmaktadır. Kilo verilmesiyle birlikte androjen düzeyleri azalabilmektedir (38,119).

Obez erkeklerde obezitenin derecesi ile ilişkili olarak total serum testosteron düzeylerinde azalma, estradiol ve östron düzeylerinde artma görülmektedir (119).

**Diğerleri:** Obez hastaların genellikle metabolik sorunları üzerinde durulmasına rağmen bu durumun psikososyal boyutu da çok fazladır. Toplumda ayrımcılığa uğrayan, dışlanan obez çocuklar, özgüven ve sosyal ortam kısıtlamasına maruz kalmaktadırlar (120).

Obezlerde artan yağ dokusu ısı yayılımını engellemekte ve yalıtım yapmaktadır. Bu nedenle fiziksel aktivite sırasında artan vücut ısısını kaybetmek için terleme gerekmektedir. Hızla terleme, sıcaklık hissi ve yüzde flaşing olmaktadır. Aşırı ısınma ve terleme kıvrım yerlerinde intertrigo ve ısı raşına neden olmaktadır. Bu bölgelerde mantar enfeksiyonu gelişebilmekte, hızlı kilo alımı ile dermal kollajenlerde hasar gelişerek özellikle pubertal dönemde karın ve kalça üzerinde görülebilen strialar oluşabilmektedir (118).

Cilt altı yağ dokusunun artışı erkek çocuk ve adölesanlarda jinekomasti görünümüne neden olabilmektedir. Yoğun yağ dokusu varlığında gerçek jinekomastiden ayırım güçleşebilmektedir. Penis dokusunun pubik yağ dokusu içine gömülü olması penis boyu normal olmasına rağmen mikropenis izlenimi verebilmektedir. Ancak obeziteye eşlik eden mikropenis ve hipogonadizm Bardet Biedl Sendomu gibi durumlara eşlik edebileceği unutulmamalıdır (118,121).

**Tablo 17.** Çocukluk obezitesinin sistemlere göre komplikasyonları

<b>SİSTEMLER</b>	<b>KOMPLİKASYONLAR</b>
<b>Kardiyo vasküler</b>	Dislipidemi (Artmış LDL, artmış VLDL, azalmış HDL) Hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofisi Ateroskleroz
<b>Endokrin &amp; Metabolik</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus Hiperinsülinemi, İnsülin rezistansı Hiperandrogenizm Metabolik sendrom Polikistik over sendromu Erken puberte, Gonadal disfonksiyon, Dismenore
<b>Solunum</b>	Primer alveolar hipoventilasyon Pulmoner fonksiyon anormallikleri Obstrüktif uyku apnesi Astım (alevlenme)
<b>Gastro intestinal</b>	Safra kesesi hastalıkları Nonalkolik steato hepatitis Gastroözefagiyal reflü
<b>Ortopedik</b>	Femur başı epifiz kayması Blount's hastalığı, Koxsa vara Pes planus, Legg-Calve-Perthes hastalığı Gut, Osteoartrit
<b>Nörolojik</b>	Psödo tümör serebri
<b>Psikolojik</b>	Sosyal izolasyon İlaç ve alkol bağımlılığı, Depresyon Düşük yaşam kalitesi
<b>Diğer</b>	Paronişi, Akantosis nigricans, Frajilis kutis inguinalis Hücrel immunitede azalma

## **2.8. OBEZİTE TEDAVİSİ**

Çocukluk döneminde çocuğun büyüme ve gelişmesine uygun, uzun vadede kalıcı olan obezite tedavi ve takibi ile obezitenin erişkin dönemdeki komplikasyonları azaltılmaya çalışılır. Yapılacak ilk şey aileyi bilgilendirerek işbirliği içinde pediatrik endokrinolog, çocuk ve ergen psikiyatristi, pediatrik diyetisyen ile multidisipliner tedaviye başlamaktır. Obez çocuk tedavisi sırasında aşağıdaki sıra izlenmelidir.

### **2.8.1. Yaşam şekli değişikliği**

Aileye ve hastaya, diyet ve egzersize uygun şekilde yaşam tarzlarını adapte edebilmek için eğitim gereklidir. Bu değişikliklerin sürekliliği ve uzun dönemdeki başarısı verilen kilonun geri alınmaması için ve ailelerin takibinin devamlılığı ile mümkündür. Başarısızlıkların nedeni olan yeme bozuklukları ve psikiyatrik problemler incelenmelidir. Ailelerin yeme alışkanlıkları ve hayat tarzları başarıyı ve başarısızlığı etkiler. Bu nedenle obez bir çocuğun kilo vermesi için ailesi hedef populasyon olarak alınmalıdır.

Davranış değişiklikleri ile 10 yıllık sonuçlara bakıldığında katılımcıların %34'ünde hafif kilolu ve obez olanlarda %20-30 oranında vücut ağırlığı ve VKİ persentillerinde azalma gözlenmiştir (114). Uyku düzeni de yaşam tarzı değişikliklerine dahil edilmelidir. Kısa süreli uyku dönemi olan çocuklarda uyku kısıtlılığı iştah kontrol mekanizmalarını değiştirir ve obezite gelişimine neden olabilecek atıştırmalar içinde gereken zaman meydana gelmiş olur. Türkiye'de 6-17 yaşındaki 5.358 çocukta yapılan bir çalışmada 10 saat ve daha fazla uyuyan, 9-10 saat uyuyan ve 8-9 saat uyuyan, 8 saat ve daha az uyuyan çocuklardaki obezite riski sırasıyla 1,84; 1,6; 1,72 saptanmıştır. Televizyon ve bilgisayar gibi aktiviteler için günde 2 saatten fazla zaman harcanmamalıdır (37,114).

### **2.8.2. Diyet**

Obezite tedavisindeki temel unsurdur. Obez çocuğun beslenmesinde hafif kalori azaltılması kilo kaybını sağlayabilirken aynı zamanda aileyi motive ederek destek olmaktadır. Çocukların iştah açlık farkını anlaması ve dikkatlerinin yemek ve

gıda alımından farklı başlıklara kaydırılması sağlanmalıdır. Çocuğun yaş ve boyuna uygun alması gereken kalori miktarı hesaplanmalıdır. Alınan günlük diyetle 100 kalorilik bir azaltım yıllık 5 kilogram daha az alımını sağlamaktadır. Ani ve hızlı kilo kaybındansa aylık 1-2 kilogram kayıp daha çok tavsiye edilmektedir.

Yemek yemenin belirli düzenler içinde olması gerekmektedir. Normalde yemeğe başladıktan itibaren doyma hissinin beyne ulaşması ortalama 20 dakikada olduğu için hızlı yemek yenirse doyma hissine erişilmeden, gerekenden fazla kalori alınmış olmaktadır. Çok sık yemek yerine ideal beslenme planı olarak kabul edilen 3 ana ve 3 ara öğün haline indirilmelidir. Günde bir kaç defa, fakat fazla miktarlarda yemek de obezite gelişmesi bakımından risklidir. Alınan kalori harcanamayacağı için gece yatmadan önce kalori bakımından yüksek yiyecekleri alınmamalıdır (59, 122).

Kalori kısıtlaması ile birlikte yüksek protein içerikli diyetler kısa sürede belirgin kilo kaybını sağlamaktadır. Ciddi kalori kısıtlaması vitamin, mineral ve besin alımında eksikliğine yol açabilmektedir. Bu nedenle normal oranlara (%55 karbonhidrat, %30 yağ, %15 protein) uygun kısıtlama yapılmalıdır (37,96). **Çok düşük kalori ile yapılan diyet açlığa neden olmakta ve negatif nitrojen dengesi, yağsız vücut kitlesinde kayıp, büyüme geriliği ile sonuçlanabilmektedir.**

**Glisemik indeks** karbonhidrat içeren gıda alımından sonra kan şekerini yükseltme potansiyelini belirlemede kullanılan bir indekstir. Çocukluk çağı obezitesinde glisemik indeksin etkisi halen tartışmalı konulardandır. Hızlı sindirilen veya glukozu erken dönüştürülen besinlerin glisemik indeksi yüksektir. VKİ ve yapay tatlandırıcı içecekler arasındaki ilişki çocuklarda incelenmiştir. Adölesanlarda düşük glisemik indeksli diyetler VKİ’de ve adipositede azalma ile sonuçlanmıştır. %45-50 karbonhidrat, %30-35 yağ içeren düşük glisemik indeksli diyetle VKİ’deki azalma %1,3 iken düşük yağ içeren diyetle VKİ azalımı %0,7 dir. Yüksek glisemik indeksli besinlerin alımından sonra oluşan hormonal değişiklikler aşırı besin alımına yol açabilmektedir. Bu nedenle karbonhidratlı besinlerin ve meyve sularının, spor içeceklerinin tüketiminin azaltılması ile obezite önlenmektedir (56).

Yüksek lif alımının azalmış tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çözünen ve çözünemeyen liflerin alımı yağ oksidasyonunu ve ya glukoz toleransını artırmaktadır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde

magnezyum içeren tahıllar, fındık ve yeşil yapraklılarda ve kalsiyum ile D vitamini içeren süt ürünlerinin alımı tip 2 DM riskini azaltmaktadır (96).

Beslenme planını oluştururken dikkat edilmesi gereken bir noktada iştahı açan ve azaltan besinlerdir. Örneğin; greyfurt, kara lahana, patates, kırmızı biber, havuç, mısır, tuz, tarçın, mısır, nohut, incir iştahı artırırken, çavdar ekmeği, dil peyniri, böğürtlen, sardalya, avokado, elma, brokoli, esmer pirinç, sebze çorbası, yulaf ezmesi, badem, çilek, balık, ıhlamur, donmuş yoğurt, mozzarella peyniri, balık, yumurta iştahı azaltmaktadır. Somon, ceviz ve yeşil yapraklı sebzeler omega-3 yağ asitleri açısından zengin olduklarından önerilebilirler.

Günlük diyetin iki öğün ve daha az olmasının metabolizmayı aksatabildiği düşünülmektedir. Özellikle kahvaltı fiziksel büyüme ve gelişmenin yanı sıra okul başarısı üzerine de etkili olmaktadır. Dengeli bir kahvaltıda günlük enerjinin 1/4'ü ya da en az 1/5'inin karşılanması gerekmektedir. Öğün sayısının azalması azotun kullanılabilirliğini azaltırken, glikoz Emilimi ve glikojen sentezini arttırmakta, yağ depolarında ve sentezinde artış olmaktadır. Bunların sonucunda metabolizmada bozuklukları görülebilmektedir (123,124).

### **2.8.3. Egzersiz**

Günlük enerji alımının %50-70'i bazal metabolik hız olarak tüketilmektedir. Ortalama vücut kitlesi bazal metabolik hızı belirleyen temel faktördür. Bu nedenle egzersizle kas kitlesinin artırılması önerilmektedir. Sedanter yaşam tarzı çocukluk çağı obezitesine neden olur ki bu da artmış DM'a ve kardiyovasküler hastalık riskinin temelini hazırlar. Düzenli egzersiz, kısıtlanmış kalori ve yağ alımı ile birlikte yapıldığında DM progresyonunda, glukoz intoleransında, kardiyovasküler morbiditede ve mortalitede belirgin azalma görülmüştür Aerobik egzersizlerin vasküler endotelial fonksiyonları geliştirdiği bulunmuştur. Eğer egzersize devamlılık gösterilmezse gözlenen gelişmede gerileme görülür. VKİ artıkça istemli egzersiz kapasitesinde azalma olur. Bu nedenle egzersiz yapılmaya morbid obezite döneminden ve hasta fonksiyonel olarak immobil olmadan önce başlanmalıdır (1, 125).

Egzersiz yağ dokusunun insüline duyarlılığını artırırken post prandial serbest yağ asitlerini, LDL'yi, trigliseriti azaltmakta ve HDL'yi arttırmaktadır. İnsülin

sensitivitesindeki ve yağ oksidasyonundaki artış vasküler endotelin fonksiyonlarını normalize etmektedir. Eldeki veriler göstermektedir ki obez çocuklar egzersizden metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların azalması nedeniyle fayda görmektedirler. 7-11 yaşlarındaki 79 obez çocuklarda yapılan kontrollü bir çalışmada 5 gün yapılan 40 dk- 7günlük egzersiz programı sonrasında programlanan diyetle kısıtlı uyuma rağmen, vücut yağında %5 'lik bir azalma olurken açlık insülinde %17'lik ve plazma trigliserit seviyelerinde %17'lik bir azalma görülmüştür (96).

Kısa dönemde obezitede egzersiz ve diyetin faydası çok olumludur. Asıl zor olan uzun dönemde bunları uygun yaşam tarzı haline getirmektir. Örneğin İtalya'da 1.383 obez çocukla yapılan bir çalışmada 3 ay içinde %30-34'ü diyet rejimlerine uyum gösterememişken ve %90-94'ü de 2 yıllık rejime uyum gösterememiştir (125).

Günlük aktivite en az 60 dakika olarak önerilmesine rağmen insülin direncinin azaltılması ve kardiyovasküler mortalite riskinin azaltılması için 90 dakikaya kadar günlük egzersiz gerekmektedir (96).

Egzersiz anında glukoz ve glikojen oksidasyonu hemen başlarken yağ oksidasyonu için 90-120 dakika geçmesi gerekmektedir. Egzersizin faydası 24-72 saat içinde son bulmaktadır. Bu nedenle bir hafta içinde en az 3 defa egzersiz yapılması planlanmalıdır. Egzersize uyumsuzluk nedenleri; okul servisleri, asansör kullanımı, aktivite alanlarının azlığı, beden eğitimi derslerinin yetersizliği, arkadaş yoksunluğu nedeniyle televizyon bilgisayar karşısında zaman geçirme, fiziksel açıdan inaktif obez ebeveyn olarak sayılabilmektedir (37,125).

#### **2.8.4. Farmakolojik tedaviler**

Çocukluk çağı için öncelikli olarak non farmakolojik tedaviler ilk başta denense de nispeten daha az olarak farmakolojik tedaviler de fayda zarar dengesi göz önüne alınarak uygulanmaktadır. Yaş, ilacın güvenilirliği ve yan etkileri çocukluk çağı obezitesinde daha çok önem taşımaktadır (126).



**Tablo 18.** Obezite tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların etki mekanizmaları

<b>A. Enerji alımını azaltan ilaçlar:</b> Fenfluramin Fluoksetin Sibutramin Rimonabant Katekolaminerjik anorektikler (feniletilamin türevi)
<b>B. Enerji harcanımının artırılması:</b> Tiroid hormonları Dinitrophenol Amfetaminler Fenilpropilamin Kafein ve efedrin
<b>C. Gıda absorpsiyonu azaltan ilaçlar:</b> Orlistat
<b>D. İnsülini baskılayan ve duyarlaştıran ilaçlar:</b> Metformin Roziglitazon Oktreotid

**Enerji alımını azaltan ilaçlar:** Bu ilaç grubu açlığı azalıp, doyumluk hissini, kahverengi yağ dokusunda termogenezisi ve enerji harcanmasını arttırmaktadır (121). Fenfluramin serotonin ve dopamin salınımını uyarmasına rağmen daha az tercih edilmektedir. Seratonin, norepinefrin ve dopaminin non selektif nöranal geri alımını inhibe ederek 16 yaş üzeri obez adölesanlarda iştahı kesmesi için günümüzde önerilebilecek olan tek iştah baskılayıcı ilaç sibutramindir (96).

Kalori kısıtlaması ile beraber yapılan aile bazlı davranış programları ve sibutramin ile 6 aylık dönemde 43 obez adölesanda VKİ  $8.5 \pm 6.8$  azaltmaktadır. 39 plasebo tedavisi alan denekte ise  $5.4 \pm 4$  VKİ'inde azalma gözlenmiştir. Tedavinin takip eden 6 ayı boyunca bunlara ek olarak kilo kaybı gözlenmemiştir. 43 denekten 19'unda hafif hipertansiyon, taşikardi, ilaç düzeyinin azaltılmasının gereksinmesi ve

beşinde ilacı bırakmasına neden olabilecek derecede kan basıncı yüksekliği olmuştur (121).

İlacın diğer potansiyel yan etkileri insomnia, anksiyete, baş ağrısı ve depresyondur. Monoamin oksidaz inhibitörleri, buspiron, lityum, mepridin ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin gibi), triptan, deksometorfan, ergot alkaloidleri, fentanil ile kombine kullanılırsa serotonin sendromu için yüksek risk oluşturmaktadır (121).

Rimonabant ise kanabinoid reseptör 1 için spesifik inhibitördür. Hipotalamus-mezolimbik sistem ve vagal sinir ve beyaz yağ dokudaki adiponektin üretimin direkt uyararak gıda alımını azaltmaktadır. Bu etkiler çocuklar üzerinde henüz çalışılmamış olmakla birlikte VKİ'ni azaltmakta, yüksek dozlarda HDL'yi arttırmakta ve trigliseriti azaltmaktadır. Malesef ki %5,6 oranında anksiyete, depresyon ve insomnia'yı da içeren psikiyatrik ve sinir sistemi bozukluklarına yol açmaktadır. Ciddi obez çocuklarda yeme ve duyu bozukluklarında da benzer belirtiler görülmektedir (121, 126).

Anorektik ajanlarla tedavi diyet ve egzersizle birlikte yapılmalıdır. Yan etkileri için yakın takip yapılmalıdır.

**Enerji harcanımının arttırılması:** Tiroid hormonları, dinitrophenol, amfetaminler, fenilpropilamin bu nedenle kullanılabilen ilaçlardır. Bu ajanların çoğu bilinen, belirgin ve hatta yaşam güvenliğini etkileyen komplikasyonlara yol açmaktadır ve kullanımlarından büyük ölçüde vazgeçilmiştir. Ayrıca kafein ve efedrin obez çocuklarda hipokalorik diyetlerle uygulandığında belirgin kilo kaybını sağlamasına rağmen beklenmedik yan etkiler yapması nedeniyle önerilmemektedir (96).

**Gıda absorpsiyonu azaltan ilaçlar:** 12 yaş üstü obez çocukları tedavi için geliştirilen orlistat, Streptomyces toxytricini tarafından üretilen doğal bir lipaz inhibitörü olan "lipstatin" in hidrojene edilmiş bir türevidir. Pankreatik lipazi inhibe etmekte ve fekal yolla trigliserit kaybını arttırmaktadır. İlaç vücut ağırlığını, total ve LDL kolestrolü, bozulmuş glukoz toleransı olan erişkin hastalarda tip 2 DM gelişme riskini azaltmaktadır (121).

Obez adolesanlarda yapılan 1 yıllık çalışmada orlistat 2.6 kg ağırlık kaybına neden olmuş ve VKİ'ni 0.86 kg/m<sup>2</sup> azaltmıştır. Fakat kan glikozu, insülin ya da lipid konsantrasyonu üzerine etkisi olmamıştır. Tedaviye yanıtta kayda değer farklılıklar olduğunu ve tedaviyi terketme nedeninin yüksek oranda (%33) uzun dönem yağ

kısıtlanmasının pubertal çağdaki hastalar için problem olması nedeniyle olduğunu göstermektedir. Diyete uyumsuzluk sonucunda oluşan diyare en önemli yan etki olmuştur. Yan etkiler kişi yağ alımını azalttığı sürece tolere edilebilir fakat uzun dönem etkilerinde A, D, E vitamini konsantrasyonları azalır ve multivitamin desteği ile osteopeni oluşması engellenmektedir. Orlistat alan çocukların yedisinde safra kesesi hastalığı ortaya çıkmıştır. Plasebo hastasından birinde yeni safra kesesi hastalığı ortaya çıkmıştır (37,121).

**Tablo 19.** Etki alanlarına göre obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar

<b>İlaç</b>	<b>Etkilediği doku</b>	<b>Mekanizma</b>
<b>Metformin</b>	<b>Kas doku</b>	İnsülin duyarlılığında artış
<b>Rimonabant</b>		Enerji harcanması
<b>Sibutramin</b>		
<b>Orlistat</b>	<b>Barsaklar</b>	Gıda emiliminde artma
<b>Rimonabant</b>		Vagal aktiviteye bağlı doygunluk
<b>Metformin</b>	<b>Yağ dokusu</b>	Yağ depolanması ve dağılımı
<b>Rimonabant</b>		düzenlenmesi Adipokin üretim dengesi Serbest yağ asitleri salınımı
<b>Metformin</b>	<b>Karaciğer</b>	İnsülin duyarlılığı artışı Hepatik glukoz üretiminde artış
<b>Metformin</b>	<b>Pankreas</b>	İnsülin üretimi
<b>Sibutramin</b>		Gıda seçimi
<b>Metformin</b>	<b>Santral</b>	İştah
<b>Rimonabant</b>		Doygunluk

**İnsülini baskılayan ve duyarlaştıran ilaçlar:** Trigliseritin adipoz dokuda sentez ve depolanımı insülin tarafından uyarılmaktadır. Böylece besin bağımlı insülin üretimi artmakta ve/veya açlık hiperinsülinemisi yağ depolanımına katkıda bulunmakta ve yağ mobilizasyonunu sınırlamaktadır. Açlık ve tokluk insülin konsantrasyonunu azaltmak için farmakolojik ajanları kullanmak, obez çocuk ve erişkinlerdeki tedavide faydalı olabilmektedir (35).

**Metformin** kısa zincirli hidrofilik guanidin türevidir. Major etkisini karaciğerde AMP protein kinaz üzerine olan aktivasyonu ile göstermektedir. İlaç hepatik glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmakta ve glukoneogenezi azaltıp ve hepatik glikoz üretimini geriletmektedir. Metformin insülin reseptör bağlanmasını arttırmaktayken periferik insülin duyarlılığı üzerine etkisi değişkendir; tiazolidionların etkisine ters olarak iskelet kası glikoz alımına ve plazma adiponektin konsantrasyonlarına etkisi görülmemektedir (126).

Medikasyonun major avantajı gıda alımında ve yağ depolanmasında (subkutanözün visseralden fazla olması nedeniyle) azalmayı sağlaması ve lipit profillerini düzenlemesidir (109). 31 çalışmanın 4.570 yüksek riskli denekte yaptığı 8.267 hasta-yıl döneminde metforminin VKİ açlık insülin konsantrasyonlarını, hesaplanmış insülin rezistansını, trigliserit ve LDL'yi azalttığı ve HDL konsantrasyonunu arttırdığı görülmüştür. Ortalama 1.8 yıl boyunca ilaç yeni başlangıçlı DM insidansını %40 kadar azaltmakta ve diyabetik erişkinlerde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi sınırlamaktadır. Çalışmalar sonunda metforminin VKİ Z skorunu (plasebo kontrol grubuna göre %3.6), plazma leptinini, açlık glikozunu, insülin konsantrasyonunu diyetle desteklenmeden bile azalttığı görülmüştür (121). VKİ, açlık glukozu, insülin konsantrasyonu hedef popülasyonda tip 2 DM gelişimini tahmin eden belirteçlerdendir. Tüm bu bulgular yüksek riskli adölesanlardaki glikoz intoleransını önlemede metforminin faydalı olabileceğini göstermektedir. Hiç bir çalışmada hayat tarzı değişikliklerinin ya da farmakoterapinin obez adölesanlardaki tip 2 DM oranına etkisi incelenmemiştir. Fakat metforminin pubertal çağıdaki obezlerde diğer komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Örneğin metformin merkezi gövdesel obeziteyi, serbest testosteron konsantrasyonunu, hirsutizm skorunu azaltmakta ve birçoğu obez ve fazla kilolu olan PKOS'lu adölesan ve erişkinlerde ovulasyonu attırmaktadır. Tip 2 DM ve koroner arter hastalığı olan erişkinlerde metforminiyokard enfarktüsü oranını ve ölümleri sülfanilüre ve insülin kullanan hastalara göre %28 azaltmaktadır (121, 126). Metformin B vitamininin absorpsiyonunu azalttığı için tedavi sırasında günlük B12 ve B6 içeren vitamin takviyesi yapılmalıdır (127)

**Tiazolidinedionlardan (TZD) roziglitazon**, metformine göre bozulmuş açlık glukozlu obez erişkinlerde tip 2 DM gelişim oranını azaltmada daha potent olduğu

düşünülmektedir. TZD'lar kilo aldırabilir, ödem, kalp hastalığı, kemik kaybına neden olabilmektedir. Bu nedenle obez adölesanlarda kulanıma pek uygun olmadığı belirtilmektedir (109).

*Oktreotid* ise somatostatin-5 reseptörüne bağlanıp, beta hücrelerindeki kalsiyum kanallarının kapalılığını bozmakta ve glikoza bağlı insülin salınımını azaltmaktadır. Maalesef ki medikasyonun maaliyeti, ilacın parenteral verilmesi ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri, ödem, safra kesesi taşı, GH ve TSH'nın salınımının baskılanması, kardiyak fonksiyon bozuklukları gibi yan etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle kullanım alanı kısıtlıdır. Hipotalamik obeziteli çocuklarda insülin salgılanma cevabını azaltır ve ağırlık kaybettiği için selektif ve hipotalamik nedene bağlı obezlerde endikedir (128).

### **2.8.5. Bariyatrik Cerrahi**

Aşırı obez veya ciddi komorbidite içeren hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve hatta medikal tedaviye cevap hayal kırıklığı yaratmaktadır. Çocukluk döneminde cerrahi çok önerilmemekle beraber, son yıllarda özellikle aşırı obez adölesanlarda uygulanımı artmaktadır. Cerrahi tedavi için hasta seçim ölçütleri çeşitlilik göstermekle birlikte en sık kullanılan ölçütler şunlardır (129):

**Tablo 20.** Cerrahi tedavi için hasta seçim ölçütleri

- 
1. Masif obezite (ideal ağırlığın iki katından fazla ağırlık)
  2. En az iki yıldır masif obezite varlığı
  3. En az bir yıl yapılan diyetin yetersizliği
  4. Obeziteye yol açabilecek ek hastalık bulunmaması
  5. Ameliyat riskini arttıracı ek hastalık bulunmaması
  6. Ameliyatın yan etkileri, komplikasyonları anlatılmasına rağmen tedaviyi isteme
  7. Mental ve emosyonel durumunun oluşabilecek değişikliklere toleransı
  8. Psikolojik olarak normal olduğunun belirlenmesi
-

Bir çalışmada cerrahi yöntemlerin (gastrik bantlama, vertikal bantli gastroplastisi, gastrik bypass) obez erişkinlerde kilo alımını 2 yılda %23.4 ve 10 yıllık takipte %16 azaltırken eşleştirilen kontrol grubunun kilosunda %1.6 kilo alımı gözlenmiştir (121).

Cerrahi sayesinde enerji alımı azalıp, fiziksel aktivite artmakta, DM, hipertansiyon, hiperürisemi sıklığı azalmaktadır. Hatta yapılan başka bir laparoskopik uygulanabilir gastrik bantlama çalışmasında cerrahinin 2 yıllık izlemde vücut ağırlığını %20 azaltıp, diyabeti %73 geriye döndürebileceğini göstermiştir. Oysa eşleştirilen geleneksel diyabet tedavisi yapılan kontrol grubunda bu remisyon sadece %13'ünde olmuştur (121).

Laparoskopik uygulanabilir gastrik bantlama, VKİ'ini 45-50 kg/m<sup>2</sup> arasında olan 179 adölesanda yapılan bir metaanaliz çalışmasında 1,7- 3,3 yıllık izlem sonrasında VKİ'yi 8,3-14 kg/m<sup>2</sup> azalttığı ve 12 diyabeti olan hastadan 8'inde diyabeti elimine etmiştir. Aynı zamanda obstrüktif uyku apnesi, hipertansiyon gibi önceden olan hastalıkları da azaltmıştır. Gastrik bantlama aynı zamanda özefagial dilatasyona, akalazyaya ve abartılı GÖR'ye neden olabileceği gibi balon rüptürü, enfeksiyon, şekerli içecekler tüketimi ile tekrar kilo alımı gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir (129).

**Son gelişmeler:** Rekombinant leptin uygulaması ile ilgili kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Bu yaklaşımların yanı sıra psikolojik destek, komplikasyonların tedavisi ve toplum eğitimleride unutulmamalıdır. En önemli yaklaşımlardan birisi de hasta eğitim, diyet ve egzersizin yanı sıra önlenmesidir. İleride daha çok genetik defekt tanımlandıkça genetik danışmanlık önem kazanacaktır (126,130).

## 2.9. ENDOTEL VE ÖZELLİKLERİ

### 2.9.1. Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları

Kan damarları intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Tek tabaka olan endotel hücrelerinin altında minimal bağ doku bulunmaktadır. Media tabakası ise daha çok kas hücreleri ve elastik lifler içermektedir. Dolaşım kanı ile damarların mediası arasında yerleşen total ağırlığı karaciğerden fazla

olan endotel hücreleri büyük ve önemli bir sistemi oluşturmaktadır. Bundan dolayı da vücudun en büyük ve en önemli bezi olarak kabul edilmektedir.

Endotel hücresinin başlıca fonksiyonları tablo 21’de gösterilmiştir (131, 132).

**Tablo 21.** Endotel hücresinin fonksiyonları

---

1. Selektif geçirgen bariyer
2. Bazal membrandaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığı
3. Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
4. Tromboliz, trombozis
5. Vazoaktif maddeler sentezleyerek vazodilatasyon, vazokonstriksiyon
6. Lipid oksidasyonu
7. Adezyon molekülleri sentezi
8. Neovaskularizasyon ve apoptozis
9. Antioksidan, inflamatuvar –anti inflamatuvar, immünolojik olaylar
10. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
11. Antiproliferatif ve büyüme faktörleriyle damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonu

---

Endotel hücreleri akım değişikliklerine, dolaşımdaki bazı maddelere, gerilmeye ve inflamatuvar mediyatörlere cevap vermektedirler (131).

Akımın artması dolayısıyla mekanik stresin artması durumunda, hücreler düzleşmekte ve kan akımı doğrultusunda dizilmektedirler. Bunun aksine akım ve mekanik stresin azalması durumunda, hücreler hacimlerini arttırıp, dizilişlerini kaybetmekte ve kaldırım taşı görünümü almaktadırlar (133).

Endoteldeki vasküler kontrol hassas bir dengeyle sağlanmaktadır (şekil 10).



**Şekil 10.** Vasküler dengenin kontrolü

Endotel hücreleri özelliklerinin büyük bölümünü salgıladıkları maddeler aracılığı ile sağlamaktadırlar (tablo 22).

**Tablo 22.** Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler

Vasokonstriktörler	Vasodilatatörler	Antitrombotik Maddeler	Büyüme Modülator ve Mediatorleri	İnflamatuvar Mediatorler
ACE	NO=EDRF	Trombomodülin	PDGF	ELAM
Endotelinler	Adrenomedülin	T-PA	Heparin Sülfat	ICAM
Angiotensin II	PGI <sub>2</sub>	PAI-1	Basic FGF	VCAM
Tromboksan A <sub>2</sub>	Bradikinin		TGF-B	MHC II
Asetil Kolin	Asetilkolin		IGF-1	
Araşidonik Asit	Serotonin		NO, IL-1	
PGH <sub>2</sub>	Substance P		Bradikinin	
Trombin	Histamin		Endotelin	
Nikotin			Prostasiklin	
			AII	

**Prostosiklin:** Endotel hücrelerinde, araşidonik asitten üretilmekte ve trombosit agregasyonunu önleyip vazodilatasyona neden olmaktadır.

**Anjiyotensin II:** Vazokonstriktör ve protrombotiktir (131).

**Nitrik oksit:** Endotelin vazodilatasyon üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Çeşitli uyarılar ile endotelden salgılanan gevşetici faktör (EDRF) yani NO salgılandığı görülmüştür. Trombosit agregasyonu inhibe ederken, vazodilatör, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkisi de bulunmaktadır.

NO, tetrahidrobiopterin gibi kofaktörlerin varlığında endotelial NO sentaz (eNOS) yardımı ile L-argininden üretilmektedir. NO düz kas hücrelerine kadar sızarak burada çözünebilir guanilat siklazı aktive ederek siklik GMP meydana getirmektedir. Arteriyollerdeki genişlemeyle bir dokuya kan akışı aniden arttığı zaman, o dokuya giden büyük arterler de genişlemektedir. Bu akım-uyarılı genişleme lokal NO salınımına bağlı olabilmektedir. Trombosit agregasyon ürünlerinden de NO salınmakta



ve sağlıklı endotele yapılan etki gibi kan akımının idamesini sağlamış olmaktadır (132).

Endotelin hasarlı olduğu bÖlgede ise trombositler agrege olmuş ve zedelenmiş damarlarda vazokonstriksiyon oluşmuştur. NO üretiminin azalması ateroskleroz gelişimine neden olabilmektedir. Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunda artma, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu, lökosit adezyonu, oksidatif streste artma görölmektedir. Ayrıca LDL ile ilişkisine bakıldığında okside LDL, kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive etmekte ve NO üretimini azaltmaktadır. Ayrıca oksidatif stres, okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltmaktadır (131, 134).

**Karbonmonoksit (CO):** NO gibi CO'in de kan damarlarında vazaodilatasyon yaptığı tahmin edilmektedir (131).

**Endotelin:** Bilinen en güçlü vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1), 21 aminoasitli peptit olup endotelden salınmaktadır. Diğer iki tip endotelin ET-2, ET-3 olup sadece öncü molekül olan ET-1 endotelden salınmaktadır. Endoteldeki ET-B reseptörüne bağlandığında endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açmaktadır. Hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur (135). ET-1 vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damar yeniden şekillenmesine (*remodeling*) ve lökosit adezyonuna yol açmakta böylece inflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynamaktadır. Endotelin-1'in salınmasının düzenlenmesi endotelin -1 gen transkripsiyonun çeşitli faktörlerle etkilenmesi ile olurken; anjiotensin 2, katekolaminler, büyüme faktörleri, hipoksi, insülin, okside LDL, HDL, sürtünme stresi, trombin ile uyarılmakta; NO, ANP, PGE2, prostasiklin ile ise inhibe olmaktadır (136).

**Platelet aktive edici faktör:** Trombosit ve lökosit aktivasyonunda etkilidir.

**Ektonükleotidazlar:** Trombosit ve damara etkiyen nükleotidlerin regülasyonunu sağlamaktadırlar.

**Von Willebrand faktörü:** Trombosit adezyonu ve faktör VIII için kofaktördür.

**Doku faktörü (Tromboplastin):** Aktive endotelde prokoagulan etkilidir.

**Doku plazminojen aktivatörü (t-PA):** Fibrinoliz düzenleyici etkisi bulunmaktadır.

**Tip I plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1):** t-PA inhibitörüdür.

**Tromboksan-A:** Trombositler ve endotel tarafından araşidonik asitten üretilmektedir. Trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu arttırmaktadır. Tromboksan ve prostasiklin arasındaki denge ile pıhtının yayılması önlenmekte ve pıhtı etrafından kan akımı devamlılığı sağlanmaktadır (131).

Endotel hücresi antikoagülasyon görevi için doku faktörü inhibitörü sentezlemekte; böylece faktör Xa inaktif hale gelmekte ve trombin oluşumu engellenmektedir. Endotel hücresi, yüzeyde eksprese olan antikoagülan trombomodulini salgılayarak ve faktör Xa'yı inhibe ederek daha sonra faktör V ve faktör XIII'u aktive eden enzimleri inhibe etmektedir. Trombin-trombomodulin kompleksi antikoagülan bir faktör olan protein C'yi aktive etmektedir. Faktör V ve VII yi inhibe eden aktive olmuş protein C (APC)'nin aktivitesi endotelden de salınan protein S ile arttırılmaktadır.

Prokoagülasyon için endotel hücre yüzeyini prokoagulan hale çeviren esas olay doku faktörünün salınımıdır. Daha sonra trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanıp ve hücreden doku faktörü, PAI-1, NO, endotelin, prostosiklin salgılatmaktadır. Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücresine lökosit adezyonunu arttırıp endotel hücresinde deforme etmeye ve lökosit transmigrasyonuna yol açmaktadır. Endotel hücresi fibrinolizisi ise t-PA ve plazminojen aktivator inhibitörü salgılayarak yapmaktadır (131, 137).

### **2.9.2. Endotel Disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılsa da temel olarak **'vazokonstriktörler ve vazodilatatörler, büyümeyi destekleyen ve engelleyen faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki dengenin, kısmen veya tamamen kaybı'** olarak tanımlanabilmektedir. Endotelial disfonksiyon artık en önemli erken olay olarak sayılmaktadır. Endotelial disfonksiyon

ilk olarak 1990 yılında insan hipertansiyonunda önkol damarlarında gösterilmiştir (138). İlk olarak 1986'da ilerlemiş ateroskleroza olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir (139).

Yapılan çalışmalarda disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı olmadığını göstermek için asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakiyal arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun orantılı olup olmadığı araştırılmış ve endotel disfonksiyonunun sistemik etki gösterdiği kanıtlanmıştır (140).

Endotel disfonksiyonu durumunda lipid ve lökositlerin (monosit ve T hücreleri) endoteli etkilemesi sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar cevap ve daha sonrasında oluşan ateroskleroz plağını ile ilk basamak yağlı çizgilenme oluşmaktadır. Eğer bu durum devam ederse yağ çizgileri büyümeye devam etmekte, plakta oluşacak yırtıklar trombogenez için uygun ortam oluşturup damarda tıkanıklığa neden olmaktadır (141,142).

Obez hastalarda endotel disfonksiyonunun gelişmesinde adipoz doku anahtar rol oynamaktadır. Adiposit hipertrofisi ile ilişkili değişiklikler hücre disfonksiyonu üzerine etkilidir. Adipositlerdeki çok miktarda lipid depolanması ile hücredeki endoplazmik retikulum, mitokondrinin fonksiyonlarında bozulmalara yol açmaktadır. Böylece inflamasyon durumu insülin rezistansı serbest yağ asitlerinin fazlaca üretimi gibi sistemik ve hücrel bozukluklara neden olmaktadır (143).

Endotel disfonksiyonunda NO düzeyinin azlığı literatürde sıkça bildirilmiştir. Bunun nedeni eNOS aktivitesindeki azalma ve NO'nin biyoyararlanımının azalması olarak gösterilmiştir. Ayrıca inflamasyon NO biyoyararlanımını azaltmaktadır ve CRP'nin eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda endotel kaynaklı vazokonstriktörler artmaktadır (144).

Eğer kronik bir endotel disfonksiyonu mevcutsa hipertenzif, aterosklerotik, iskemik ve inflamasyon vasküler yatak için uygun zemin hazırlanmış olmaktadır. Vazospazm ve ödem meydana gelip, damar duvarındaki hücrelerde büyüme faktörleri ve stimulan ajanların (trombin, endotelin, interlökinler) yapımı artmaktadır. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonunun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların ve hatta sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın

patogenezinde yer alabilmektedir. Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve risk faktörlerinin endotel üstündeki ortak son etkisi olduğu düşünülmektedir (141).

Normal konak savunması ile zararlı olan hücrel aktivasyon doğanın bir sonucu olabilir ya da kapsamındaki genişlik nedeniyle, devamlılığı, süresi ve proinflamatuvar uyarı ile kombinasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda çocukluk çağı enfeksiyonlarıyla ilişkili olarak derin fakat geçici olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma gösterilmiştir. Bunun proaterojenik bir durumdan çok uyumsuz bir durum olabileceği düşünülmektedir. Fakat hiperkolestrolemi, hipertansiyon, diyabet ve periodontit gibi inflamatuvar durumları da içeren zararlı çevresel şartlar, NO ve ROS üretiminin disregülasyonunu indüklenmiş olmaktadır. Belli durumlarda kronik ROS üretimi selüler enzimatik ve non enzimatik antioksidan kapasiteyi aşmakta ve bu, sürekli olan endotel aktivasyonunu indükleyerek vasküler hastalıklara katkıda bulunabilmektedir. ROS'nun önemli bir kaynağı mitokondriyondur. Buradaki dengelerde hipoksi ve artmış substrat taşınımı durumlarında (hiperglisemi ve artmış dolaşan yağ asitleri ile karakterize olan durumlarda) bozulma olmaktadır. Endoteldeki diğer önemli oksidatif stres kaynağı koroner arter hastalığı olan hastaların arterlerinde aktivitesinin arttığı bilinen nikotin amid adenin di nükleotit fosfat oksidaz ve ksantin oksidazdır. Endotelial ROS sinyali inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörlerine maruziyet ve endotelin lökositlerle etkileşimi ile başlamaktadır. Bunların kaynaklarına rağmen ROS ve NO'nun arasındaki etkileşim ileride endotelial aktivasyon ve inflamasyonla sonuçlanacak tehlikeli bir döngüye neden hazırlayabilmektedir (141, 145).

Endotele bağılı vazodilatasyonun bir önemi de endotele bağılı gevşetici faktör üretiminin bir substratı olan L-arjinin'inde endotele bağılı cevap özelliğinin yanı sıra antiaterojenik özelliğinin de olduğu ortaya konması olmuştur. Bu yüzden endotel disfonksiyonu sadece erken aterosklerozun bir belirteci değil aynı zamanda bu olayların patogenezine de dahildir (142).

**Ateroskleroz gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde de endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilebilmektedir (146).** AAV'nin ilişkili olduğu durumlarla ilgili incelemeler yapılmıştır (142,143) (tablo 23).

**Tablo 23.** Endotelyal fonksiyon bozukluğuna yol açan durumlar

---

• Cinsiyet	• Dislipidemi
• Yaşlanma	• Yüksek lipoprotein (a)
• Ateroskleroz	• Hipertrigliseridemi
• Menapoz	• Düşük HDL düzeyi
• İnfeksiyon	• Hipertansiyon
• Bazı ilaçlar	• Akut postprandial hiperglisemi
• Mental stres	• Diurnal varyasyon
• Düşük doğum ağırlığı	• Hiperhomosisteinemi
• Ailede koroner arter hastalığı öyküsü	• Metabolik sendrom
• Ailede diabetes mellitus öyküsü	• insülin direnci
• Aktif veya pasif sigara içiciliği	• Diabetes mellitus
• Hormonal faktörler	• Küçük yoğun LDL

---

Obezite muhtemelen prelinik ateroskrotik değişiklikleri vasküler fizyoloji üzerine direkt etki ile tetikleyerek başlatabilmektedir.

Birçok prospektif ve retrospektif çalışmalar ile endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinin ateroskleroz için yüksek riske sahip olan hastaların durumlarını belirlemede ya da tanısı konulmuş koroner arter hastalığı olan hastaların gruplandırılmasında kullanılmasının faydalı olduğu görülmüştür. Endotel disfonksiyonunun erken teşhis edilebilmesi için altın standart olarak halen vazoaaktif maddelerin intrakoroner ve ya intrabrakiyal infüzyonu gibi invaziv yöntemler düşünölmektedir. Fakat intrabrakiyal infüzyon yönteminde median sinir ve ya brakiyal arter zedelenmesi gibi invaziv yöntemlerde olası yan etkileri bulunmaktadır. Buna ek olarak kıyaslanabilir sonuçları olan ve tekrarlanabilir birçok da non invaziv teknik geliştirilmiştir (147). Endotel disfonksiyonunu fonksiyonel testlerle ya da kan veya idrardaki belirteçlerle değerlendirilebilmektedir (tablo 24) (145,148, 149).

**Tablo 24.** Endotel fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan belirteçler

---

**Dolaşımdaki Belirteçler**

1. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) (Nitrik Oksit sentazın endojen inhibitörü)
2. Endotelin-1 (ET-1)
3. Von Willebrand Faktör (vWF)
4. Doku plazminojen aktivatörü (tPA)
5. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)
6. İntersellüler adezyon molekülleri (ICAM)
7. Vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAMs)
8. E-selektin
9. P-selektin
10. Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
11. VEGF ve TGF- $\beta$  (150),
12. C-reaktif protein, serum amiloid A, fibronektin gibi inflamasyon belirteçleri

---

**İdrardaki Belirteçler**

1. Nitrik oksit üretim tahlilleri: idrar NO<sub>3</sub>- ve idrar c-GMP
  2. Mikroalbuminüri
- 

Endotel disfonksiyonunu ölçmek için kullanılacak ideal tekniğin noninvaziv, güvenilir, tekrar yapılabilir, ucuz ve uygulanımının kolay olması gerekmektedir (145,151). Tablo 25’de endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemler gösterilmektedir.

**Tablo 25.** Endotel disfonksiyonu ölçümünde kullanılan yöntemler.

---

**İnvaziv teknikler:**

1. İntraarterial asetilkolin ve ya endotelin infüzyonu ve gerilim ölçen pletismografi
2. Epikardiyal koroner arter çalışmaları: İnvaziv koroner testi

---

**İnvaziv olmayan teknikler:**

1. Brakiyal artere ultrason ile AAV uygulaması
2. Akım aracılı MR
3. Salbutamol inhalasyonu ile akım dalga analiz (PWA) tonometre uygulaması (beta agonist ile genel endotelial NO salınımı için)
4. Salbutamol inhalasyonu ile akım kontür -çevre- analizi (PCA) dijital fotopletismografi (beta agonist ile genel endotelial NO salınımı için)
5. Mikrovasküler teknikler:
  - a. Laser dopler ile cilt flowmetresi
  - b. Dijital akım ampütüd tonometresi

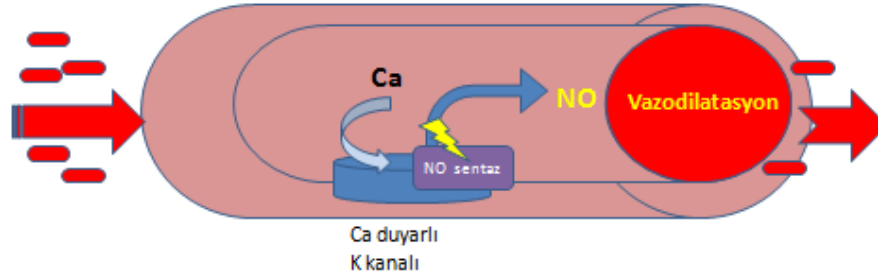
---

Asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardiyal koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakiyal arterdeki akım aracılı vasodilatasyonun korele olup olmadığı araştırılmıştır. Anjiyografik olarak saptanan koroner endotel disfonksiyonu ile brakiyal arter akım aracılı dilatasyon ile saptanan endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (140). Koroner arter hastalığı şüphesi olan kişilere uygulanan brakiyal arter akım aracılı dilatasyon değerlendirmesinin efor testi kadar duyarlı olduğu ve hatta efor testine göre daha özgün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı sonuçlanmıştır (152).

### **2.9.3. Akım Aracılı Vazodilatasyon (AAV) Yöntemi**

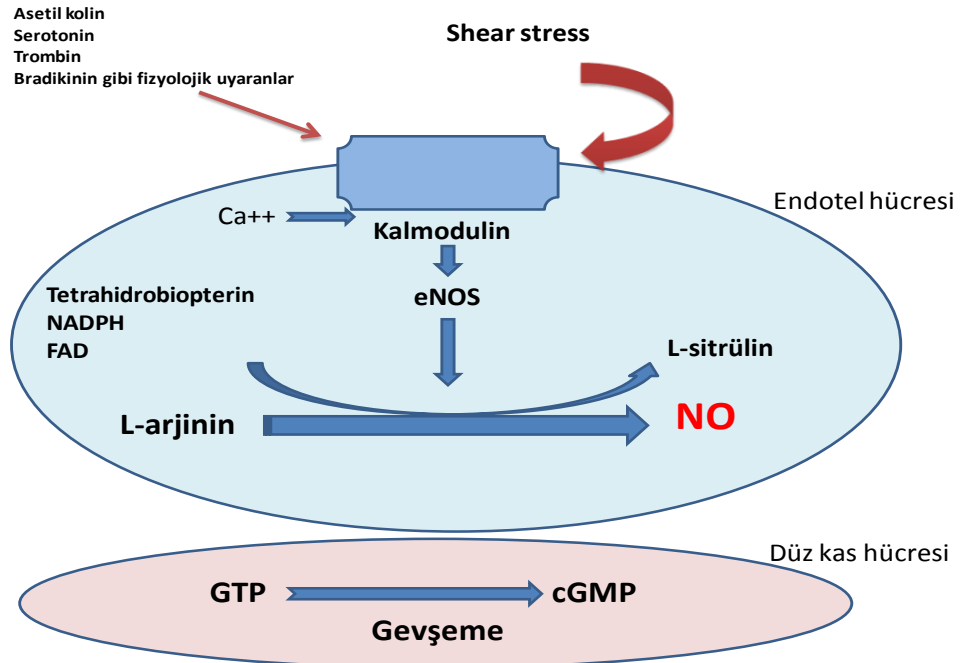
Non invaziv olan, **ultrason ile brakiyal arterde AAV ölçümü erişkin ve çocuklarda endotel disfonksiyonunu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.** Endotel bağımlı AAV'un yüksek frekanslı ultrasonografik görüntüleme ile değerlendirilmesi 1990'larda geliştirilmiştir. Bu teknik vazomotor fonksiyonun ölçülebilen bir indeksi olan vazodilatasyonla sonuçlanan nitrik oksit salınımının provakasyonu üzerine kurulmuştur (153). Bu teknik tekrarlanabilir ölçümlere izin vermesi, non invaziv ve ucuz olması nedeniyle dikkat çekmektedir.

Fiziksel ve kimyasal uyarılara damar duvarının cevap kapasitesi, kendi tonusunu kendi düzenleyebilmesi, çevresel değişikliklerle kan akımını ve dağılımını düzenlemesi demektir. Damarların çoğu akımdaki artışa vazodilatasyonla cevap vermektedir. Bu olay AAV olarak isimlendirilmiştir. Kan damarlarında kanın akış hızının artması endotel hücreler üzerinde mekanik bir kuvvet (shear stress) oluşturarak NO'nin sentez ve salınımını artırır (151) (şekil 11).



**Şekil 11.** Vasküler shear stressin etkisi

Tam mekanizması bilinmemekle birlikte endotel hücreleri, shear stresse cevap olarak aktive olan kalsiyum duyarlı potasyum kanalları içermektedir. Bu potasyum kanallarının açılması ile hiperpolarize olan endotel hücrelerine kalsiyum girip endotel NO sentaz enzimini aktive etmektedir ki bu ise AAV'dan sorumludur (154) (şekil 12).



**Şekil 11.** Endotel hücresinden NO salınımı ve düz kas gevşemesi



Endotelin çıkarılması, soyulması veya NO sentaz inhibitör uygulamaları AAV'ü bozmaktadır. Buna rağmen AAV'un sadece NO ile değil endotel kaynaklı prostanoidler aracılığı ile de sağlandığı görülmüştür (155).

Shear stress endotel hücrelerinin yakınında hareket eden kırmızı kan hücreleri ile oluşmaktadır ve bu hücreler damar duvarına friksiyon kuvveti uygulamaktadır. Vasküler doku damar duvarındaki shear stressini fizyolojik sınırlarda devam ettirmek için vazodilatasyon ile akut düzenlemeler yapmaktadır. Vazodilatasyon NO, prostosiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör gibi endotel kaynaklı mediatörler ile sağlanmaktadır (156, 157).

AAV'nin yüksek çözünürlüklü ultrason ile değerlendirilmesinde hastanın hazırlanması önemlidir. AAV'nin sıcaklık, yemek yeme, sempatik uyarılar, ilaçları içeren çok sayıda faktörden etkilenmesi nedeniyle, AAV değerlendirmesi 8-12 saatlik açlık sonrası, günün aynı zamanında sessiz ve ısı kontrollü bir odada ölçüm yapılmalıdır. Vitamin C, kafein, tütün çalışmadan en az 6 saat önce alınmamalıdır. Menstrasyon döneminden de AAV etkilenmektedir (158).

Standart AAV testi ilk olarak Celermajer ve ark tarafından AAV brakiyal arter çapının shear stresse cevabın geçici olarak değişmesinin ölçümü olarak tanımlanmıştır. AAV; brakiyal arter bazal çapının akımdaki artışa cevap olarak değişmesinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Manşon dirseğin altına ön kola görüntülenen brakiyal arterin distaline yerleştirilmiştir. Suprasistolik basınç ile 5 dk bekletilmiş, manşonun indirilmesi sonrası akım aracılı shear stressdeki artış brakiyal arterde vazodilatasyonla sonuçlanmıştır. Tekrar edilebilir bir ölçüm değişikliğine sahip olan bu yöntem damar çapındaki yüzde olarak artış endotel sağlığını göstermekte kullanılmıştır. Her görüntünün diyastol sonunda ölçülmesi gerekmekte ve manşonun gevşetilmesinden sonra en geniş olan anda ki - genel olarak birinci dakika olarak belirtilmiştir-görüntülerin alınması önerilmektedir. Böylece gözlemciye bağlı farklılıklar ortadan kaldırılmış olmaktadır (7,159).

Genellikle manşonun ölçüm probunun aşağısında veya yukarısında olması konusunda tam bir fikir birliği olmasa da kan basıncı ölçüm aleti manşonu ile antekubital fossanın yukarisından koldan veya ön koldan sarılmaktadır. Yukarıya sarılması ön kola sarılmasına göre daha belirgin reaktif hiperemi ve dilatasyon yapmaktadır (159,160). Ancak yukarı sarılması incelemeyi zorlaştırmaktadır. Manşon

aşağıya yerleştirilirse arter daha iyi görüntülenebilmektedir. Öncelikle bazal çap ölçümü yapılmaktadır. Manşon en azından sistolik basıncın 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilip, longitudinal görüntü manşonun indirilmesinden 30 sn önce ve 2 dakika boyunca alınmalıdır. Manşon ile uygulanan basınç iskemiye neden olmaktadır; otopregülatör mekanizmalar sayesinde akış artışı ile rezistans damarlarda vazodilatasyon geliştirmektedir. Manşon indikten sonra dilate olan rezistans arterlerine uyum sağlamak için brakial arterde kısa süreli yüksek akım (reaktif hiperemi) oluşmaktadır. Artan “shear stress” sonucunda brakial arter dilate olmaktadır. Hiperemik hızı değerlendirmek için manşonun indirilmesini takiben 15.saniyede akım dalga analizli ile midarteriyel hız ölçülmektedir. Posthiperemik maksimum çap manşonun indirilmesini takiben 60.saniyede görülmekte ve çap ölçülmektedir. Brakial arter çap ölçümü diastol sonunda yani EKG’de R dalgasının başlangıcında yapılmalıdır.

**“Akım Aracılı Dilatasyon Yüzde Değişim” = (Reaktif Hiperemi Sonrası Arter Çapı - Bazal Arter Çapı) / Bazal Arter Çapı (%)” formülü ile hesaplanır (161).**

**AAV’yi etkileyen ilaçlar:** Özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarda verilen ilaç tedavileri ile endotel disfonksiyonlarındaki iyileşme araştırılmıştır. Statinlerin kolesterol seviyelerini düşürerek tip 1 DM ya da sigara kullanımı gibi altta yatan nedenleri olan hastalarda ve ya kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak antioksidan, anti-enlamar ve NO biyoyararlanımı düzeltici etkileri sayesinde AAV’yi arttırdığı, metforminin (162) plasebo gruba göre metabolik sendromu olanlarda insülin rezistansını azaltarak AAV’yi arttırdığı, post menopozal diabetik ve non diabetik kadınlarda estrogen desteği ile ve folat eksikliği olanlarda folat replasmanı (163) ve antioksidan C vitamini takviyesi (164) ile AAV’nin arttığı gösterilmiştir. Buna rağmen hipertansiyonla ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bir çalışmada bazale göre AAV’de azalma olan hipertansif hastalarda nifedipin ya da kaptopril tedavisine rağmen endotel fonksiyonlarının iyileşmediği görülmüştür. Brakial arter AAV’sinde hafif bozukluk olan koroner arter hastalarında verilen quinapril ve sadece orlistat kullanarak kilo kaybı ile de AAV’de iyileşme görülmüştür (158,165,166).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. GRUPLARIN ÖZELLİKLERİ VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Çalışmaya 2008-2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediyatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran toplam 104 prepubertal ve pubertal olgu alınmıştır. Bu çalışmanın amacı obez ve obez olmayan sağlıklı grupların arasında endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya alınan her olguya çalışma hakkında bilgi verilerek, imzalı gönüllü bilgilendirme ve onam formu alındı. Çalışma 28.03.2011 tarihinde etik kurulda onaylanmıştır.

Dışlanma kriterlerini (tablo 26) barındırmayan eksojen obezitesi olan ve 7 -18 yaş arası, ortalama yaşları  $12.01 \pm 2.8$  yıl olan obez grup ile obez olmayan yaşları ortalama  $11.40 \pm 2.9$  yıl olan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

**Tablo 26.** Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- 
- Endokrin bozukluk (DM, tiroid fonksiyon bozukluğu, cushing hastalığı ve ya sendromu)
  - Kronik hastalık (kardiak, renal, gastrointestinal, karaciğer, metabolik hastalıklar ve gut)
  - Bilinen kardiovasküler hastalık
  - Ailede primer hipertansiyon ya da ailesel kombine hiperlipidemi öyküsü
  - Kan tetkiklerinin olmaması
  - İlaç kullanımı (özellikle glukokortikoid tedavi)
  - Psikotik hastalık
- 

Olgulardan ayrıntılı öykü alınıp ve klinik bilgileri toplanmıştır. Doğum ağırlığının, anne sütü alma süresinin, ek gıdaya başlama zamanının, beslenme sıklığı için ana ve ara öğünlerin (122), günlük aktivitelerin, obezitenin başlama yaşının, ailede obez birey varlığının sorgulandığı ayrıntılı anamnezleri alınmıştır. Haftada üç gün ve daha fazla düzenli spor yapma yüksek aktivite, günlük aktivite ve beden

eğitimi derslerine tam uyum orta aktivite ve okula servisle gitme, yürüme ya da spor öyküsü olmayanlar düşük aktivite olarak kabul edilmiştir (37, 125).

Ağırlık ölçümü sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartıldıktan ve hafif kıyafetleri kaldıktan sonra, boş mesane ile yapılmıştır. Boy ölçümü manual olarak stadiometre ile yapılmıştır. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapılarak ve vücut kitle indeksleri - vücut ağırlığı (kg)/ boy<sup>2</sup> (m) - formülüne göre hesaplanmıştır. VKİ, cinsiyet ve yaşı göre Türk standartları için hazırlanan kartlar kullanılarak değerlendirilmiştir. 95 persentil ve üzerindeki değerler obezite, 97 persentil üzeri morbid obezite olarak kabul edilmiştir (68).

Olguların bel kalça çevreleri standart elastik olmayan bir mezura ile ölçülmüştür. Kostaların en alt noktası ile krista iliakanın en üst noktası belirlenerek bu iki noktanın arasındaki mesafenin ortasından ekspiriyum sonundaki en küçük çevrenin ölçümü yapılmıştır. Kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülmüştür (167).

Kan basıncı civalı sfingomanometre ile uygun boyuttaki manşon kullanılarak üç defa ölçülerek ortalaması alınmıştır. Hastalar en az 10 dakika dinlendirildikten sonra sağ kol kalp seviyesine getirilerek ölçüm yapılmıştır. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak “*National High Blood Pressure Education Program Working Group*” tarafından 2004 yılında çocuklar için bildirilen normal değerler kullanılmıştır (92).

Çalışmaya katılan olguların pubertal gelişimi, Tanner Pubertal Gelişim Evresi’ne göre belirlenmiştir (6). Araştırmaya dahil edilen vakaların anne-baba boyları ile ağırlıkları ölçülerek VKİ’leri (Ağırlık [kg] / Boy<sup>2</sup> [m]) hesaplanmıştır. Anne ve baba için VKİ düzeyleri 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar fazla kilolu, 30kg/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak kabul edilmiştir (167).

**Laboratuvar testleri:** Hastaların venöz kan örnekleri sabah 08:00-09:00 saatleri arasında en az 8 saat açlığı takiben alınmıştır. Alınan kanlardan tam kan sayımı, böbrek (BUN, kreatinin, albumin, total protein) ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) ile elektrolitler (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum) ALP, ACTH, 17-hidroksi progesteron, sT3, sT4, TSH, kortizol sabah, kortizol akşam, prolaktin, DHEA-S ve lipit parametreleri (HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserit), serum

hsCRP ölçümleri hastanemiz laboratuvarında yapılmıştır. Tam kan sayımı Beckman coulter LH serisi ile, biyokimyasal parametreler Roche Diagnostics, Cobas Integra 800 spektrofotometrik yöntemle ve CRP ise turbidimetrik yöntemle, ACTH RIA yöntemi ile, diğer hormonal tetkikler Elecsys 2010 ECLIA yöntemi ile çalışılmıştır. Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat açlığı takiben bazal kan şekeri düzeyi, 1.75 gr /kg (maksimum 75 gr) oral verilen glukozdan 60 ve 120 dakika sonra kan örnekleri alınarak plazma glukoz, insülin ölçülerek hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır. OGTT'nin başlangıcında kan glukozunun 100 mg/dl'nin üzerinde olması açlık glikozu ve 2. saatinde kan glukozunun 140 mg/dl'den fazla olması bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilmiştir (78). İnsülin sensitivite indeksi, FGIR açlık kan şekerinin (mg/dl) açlık insülin düzeyine ( $\mu$ U/ml) bölünmesi ile hesaplanmış ve bu oranın çocuklarda 6'nın üzerinde olması beklenmiştir (79). İnsülin duyarlılığı ise "quantative insulin sensitivity check index" (QUICKI):  $1 / \log(\text{açlık serum insülin}) + \log(\text{açlık serum glukoz})$  formülü ile hesaplandı. Çocuk ve adölesanlardaki normal değerler net olarak tanımlanması nedeniyle 0,313'ün altındaki değerler insülin rezistansını gösteren sınır değer olarak alınmıştır (76,79). IR-HOMA = Açlık plazma glikozu (mmol/l) x açlık plazma insülini ( $\mu$ U/ml) / 22,5 olarak hesaplanmıştır. IR-HOMA sınır değeri ortalama 3,16 olarak (prepuberal>2,5 ve pubertal>4) belirlenmiştir (84).

**Kemik yaşı değerlendirilmesi:** Kemik yaşı ölçümü için olguların sol el bilek grafileri çekilerek Greulich ve Pyle tarafından oluşturulan atlası göre değerlendirilmiştir.

**Akım aracılı vazodilatasyon değerlendirilmesi:** Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda az ışıklı, izole, sessiz ve 20-25°C ısısı bulunan bir odada aynı uygulayıcı radyolog tarafından sabah 08:00 – 10:00 saatleri arasında 12 saatlik bir açlık dönemini takiben yapılmıştır. Hastalar daha önceden belirtildiği gibi uygun şekilde hazırlanmıştır. Hastaların brakiyal arterleri GE voluson ultrason sistemi kullanarak SPG 12 MHz yüzeysel probu ile değerlendirilmiştir (resim 1).



**Resim1.** Kullanılan voluson ultrason cihazı

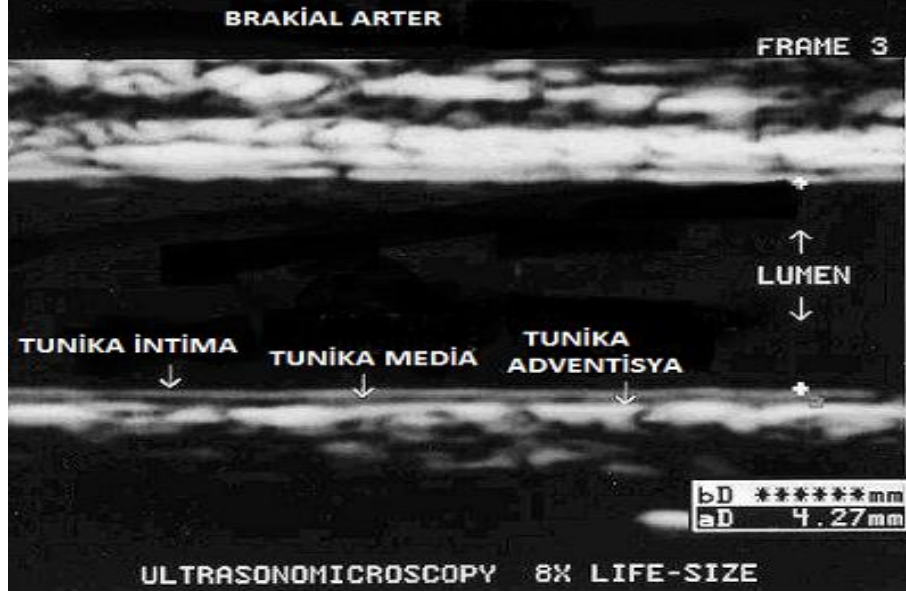
Bu esnada eş zamanlı elektrokardiyogram kaydı alınıp ve görüntüler dijital olarak kaydedilerek “off-line” olarak yorumlanmıştır. Sağ ve sol her iki brakial arter incelenip, daha önceki çalışmalarda sağ ve sol brakial arter çap farkı görülmediği için sol brakial arterden alınan ölçümler kontrol olarak değerlendirilmiştir.

Brakial arter longitudinal planda antekübital fossanın 4-8 cm yukarısında görüntülenmiştir (resim 2). Çalışma boyunca hep aynı yerden ölçüm yapmak için brakial arterin görüntülenebildiği yer, cilt üzerinde işaretlenmiştir.



**Resim 2.** Ölçümün yapılış şekli

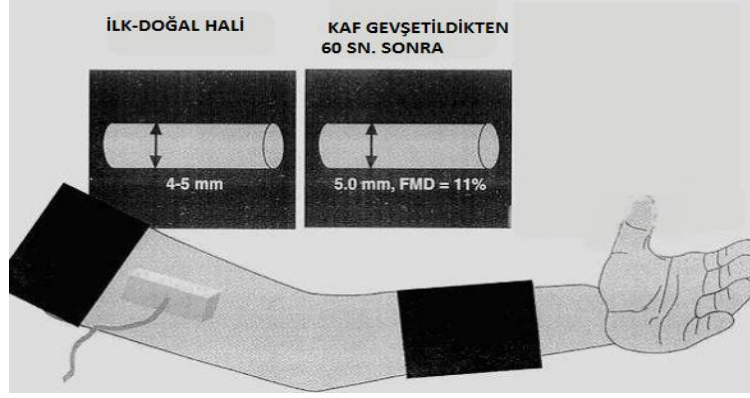
Brakiyal arter çapı (intimadan–intimaya) üç kez ölçülüp ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedilmiştir (şekil 13).



Şekil 13. Longitudinal planda brakiyal arterin ultrasonik 2D görüntüsü

Brakiyal arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alınmıştır. Çap ölçümünün yapıldığı brakiyal arter bölgesinden kan akım hızı pulse doppler ile pik sistolde ölçülerek kaydedilmiştir.

Bazal brakiyal arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlanmış ardından hastanın kan basıncı ölçülmüş ve ölçüm sonrası antekubital fossanın yukarisından manşonun sistolik kan basıncının üzerinde bir basınçla (>50 mmHg) şişirilerek tıkanması sağlanmıştır. Bu durumda beş dakika bekletildikten sonra manşon indirilmiştir. Takiben daha önceden cilt üzerinde işaretlenen bölgeden posthiperemik damar çapı, 60. saniyede ölçülmüştür. Damarın hem anterior hem de posteriorunda lümen ile damar duvarı arasında intimanın net olarak görülebileceği 2D görüntüler alınmıştır (Şekil 14).



Şekil 14. Sfingomanometrenin ve alıcının yerleştirilmesini gösteren şematik çizim

Bu ölçümlerdeki maksimum çap AAV hesaplamalarında kullanıldı. AAV bazal damar çapına göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi.

Akıma bağlı vazodilatasyon aşağıdaki eşitlik ile hesaplandı (161).

$$AAV = \frac{\text{Maksimum Çap} - \text{Bazal Çap}}{\text{Bazal Çap}} \times 100$$

### 3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca [min-maks] ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği **Kolmogorov Smirnov** testi ile incelendi. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına değişkenlerin parametrik test varsayımlarını sağlamasına göre bağımsız gruplarda **t testi** veya **Mann Whitney U testi** ile; nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. İki grup arasında farklılıklar **Kruskal Wallis** testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler normalliğin sağlanması durumunda **Pearson korelasyon katsayısı** ile; sağlanmaması durumunda ise **Spearman korelasyon katsayısı** ile verildi. İki sayısal değişken arasındaki ilişkileri başka bir değişkene göre düzeltmek için **kısmi korelasyon katsayısı** kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p=0,05 olarak belirlendi. Çalışmamızın gücü %80 olarak bulundu.



## 4. BULGULAR

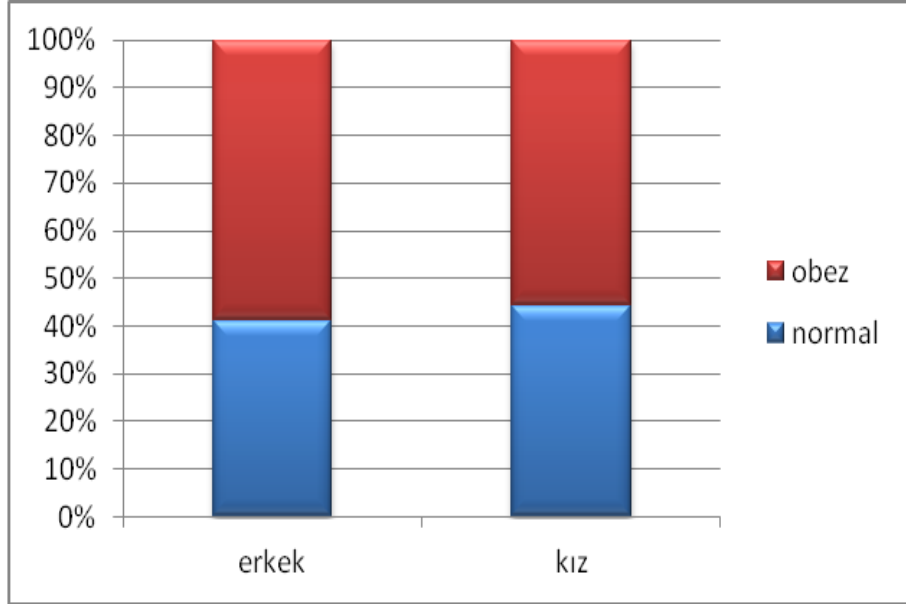
### 4.1. GRUPLARIN İNCELENMESİ

Çalışmamız 7-18 yaşları arası vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 95$  persentil olan 59 çocuktan oluşan obez grup (grup 1) ve VKİ'yi 25-84 persentil arası olan sağlıklı 45 çocuktan oluşan kontrol grubu (grup 2) olmak üzere 104 olgudan oluşan iki grupta yapıldı.

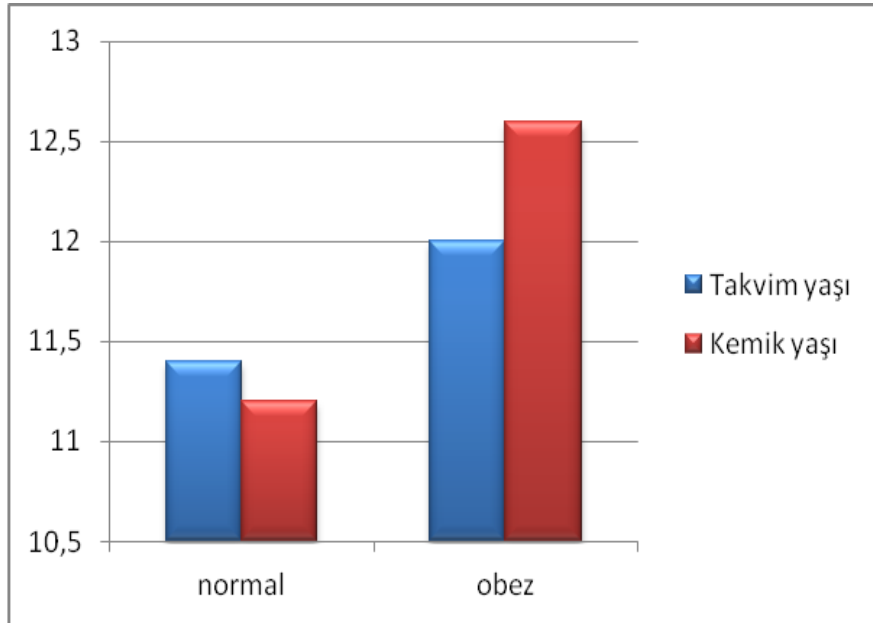
İki grup arasında yaş, cinsiyet, boy ortalaması açısından fark yok iken vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi ortalamaları, bel/kalça oranı arasında anlamlı fark vardı. Olguların antropometrik özellikleri tablo 27'de ve ayrıntılı cinsiyet dağılımları şekil 15'de görülmektedir. Ayrıca grup 1'in kemik yaşı ortalaması grup 2'ye göre daha ileriydi (Şekil 16).

**Tablo 27.** Olguların antropometrik özellikleri

Antropometrik özellikler	Grup 1		Grup 2		p
Yaş (yıl)	12 $\pm$ 2,8	min.7,1 maks.17,4	11,4 $\pm$ 2,9	min.7 maks.17	0,287
Cinsiyet (E/K)	20/39		14/31		0,929
Kilo (kg)	65,9 $\pm$ 20,5		40,9 $\pm$ 11,7		<b>0,001*</b>
Boy (cm)	153,9 $\pm$ 12,8		147,2 $\pm$ 14,3		0,014
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 $\pm$ 5		18,4 $\pm$ 2,1		<b>&lt;0,001*</b>
Bel çevresi (cm)	85,5 $\pm$ 12,1		64 $\pm$ 7,9		<b>&lt;0,001*</b>
Kalça çevresi (cm)	98,4 $\pm$ 13,3		80 $\pm$ 9,6		<b>0,001*</b>
Bel/kalça oranı	0,86 $\pm$ 0,05		0,80 $\pm$ 0,07		<b>&lt;0,001*</b>
Kemik yaşı (yıl)	12,6 $\pm$ 2,7		11,2 $\pm$ 2,8		<b>0,036*</b>



**Şekil 15.** Olguların cinsiyete ve VKİ'ine göre yüzde dağılımı



**Şekil 16.** Olguların kemik yaşları ile takvim yaşlarının değerlendirilmesi

Hastaların vücut kitle indeksinin yanı sıra diğer metabolik yanıtların pubertal duruma göre değiştiği göz önüne alınıp pubertal değerlendirme yapıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 28).

**Tablo 28.** Olguların pubertal gelişimine göre dağılımı

	Prepubertal	Pubertal	Toplam	p
<b>Grup 1</b>	%32,3	%67,7	%100	0,303
<b>Grup 2</b>	%47,6	%52,4	%100	
<b>Toplam</b>	%38,5	%61,5	%100	

Bel/kalça oranı kız olgularda grup 1 ve grup 2’de anlamlı düzeyde farklı saptandı (Tablo 29).

**Tablo 29.** Cinsiyet ve VKİ ‘ye göre bel/kalça oranı değişimi

	Erkek		Kız	
	Grup1	Grup2	Grup1	Grup 2
<b>Bel/ Kalça</b>	0,89 ±0,05	0,85 ±0,05	0,85 ±0,05	0,77 ±0,06
<b>p</b>	<b>0,06*</b>		<b>&lt;0,001*</b>	

Laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı incelemesinde hemoglobin, platelet değerleri arasında anlamlı fark yokken beyaz küre değeri için iki grup arasında fark mevcut idi. Obez hastalarımızda bakılan CRP düzeyi normal gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,01$ ).

Böbrek fonksiyon testlerinden ürik asit değeri için iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Normal ve obez hastaların elektrolit değerlerinden sodyum, klor, kalsiyum arasında fark yokken, potasyum düzeyinde anlamlı farklılık görüldü. Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) arasında anlamlı fark saptanmazken GGT düzeyi grup 1’de belirgin yüksek bulundu (Tablo 30).

**Tablo 30.** Grupların biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirilmesi

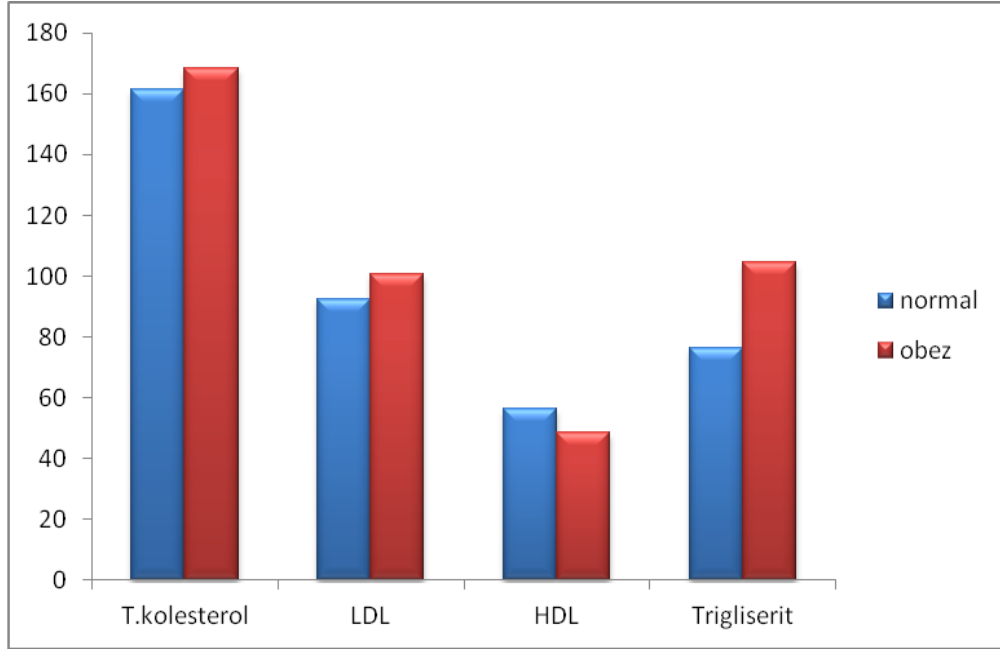
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>Hb (g/dL)</b>	13.6 ±1.1	13.6 ± 0.7	0.994
<b>Wbc (µL)</b>	7535±2033	6660±1346	<b>0,044*</b>
<b>Platelet (µL)</b>	291345 ± 71689	275162 ± 56404	0,173
<b>CRP (mg/L)</b>	3,3± 3,4	1,3 ± 2,2	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	5,3±1,2	4,2±1	<b>&lt;0,001*</b>
<b>BUN (mg/dL)</b>	11,4±4,6	11,2±6,5	0,731
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,7±1,5	0,5±0,1	0,287
<b>Total protein (g/dL)</b>	7,2±0,5	7,3±0,5	0,688
<b>Albumin (g/dL)</b>	4,6±0,3	4,8±0,2	0,075
<b>Na (mmol/L)</b>	144,9±3,5	145,8±3,4	0,288
<b>K (mmol/L)</b>	4,43±0,3	4,5±0,3	<b>0,032*</b>
<b>Cl (mmol/L)</b>	104,1±1,9	104±2,1	0,611
<b>Ca (mg/dL)</b>	9,9±0,5	9,8±0,4	0,939
<b>AST (U/L)</b>	22,6±7,9	23,5±7,1	0,389
<b>ALT (U/L)</b>	22,4±11,9	20,4±13,5	0,154
<b>GGT (U/L)</b>	19,7±9,9	10,9±4,8	<b>&lt;0,001*</b>
<b>ALP (U/L)</b>	210,6±103,1	238,5±72,1	0,273

Lipit paneline bakıldığında HDL, VLDL, trigliserit değerleri açısından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark saptandı. LDL ve total kolesterol düzeyi arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 31, Şekil 17).

**Tablo 31.** Grupların lipit parametreleri arasındaki ilişki

<b>Lipit paneli (mg/dl)</b>	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>T. kolesterol</b>	168,3 ±32,9	161,4 ±32,2	0,302
<b>LDL</b>	100,6 ± 29	92,2 ±25,7	0,142
<b>HDL</b>	48,6 ±11,3	56,5 ±15	<b>0,004*</b>
<b>Trigliserit</b>	104,4 ±45,6	76,4 ±32,9	<b>0,001*</b>
<b>VLDL</b>	21,6 ±11,5	15,6 ±6,4	<b>0,005*</b>

Şekil 17’de iki grubun lipit dağılımı ve en belirgin farklılığın trigliseritte olduğu görülmektedir.



Şekil 17. İki grubun lipit parametreleri açısından değerlendirilmesi

Gruplarda insülin direnci çeşitli parametreler ile değerlendirildi. Gruplar arasında tüm parametreler açısından anlamlı fark bulundu. Fakat açlık kan şekeri düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 32. Glukoz metabolizması açısından iki grubun değerlendirilmesi

Glukoz metabolizması	Grup 1	Grup 2	P
FGIR	7,1 ± 4,9	12,9± 7,9	<0,001*
QUICKI	0,3±0,02	0,3 ±0,03	<0,001*
AKŞ (mg/dL)	89,8±12,02	90,3± 5,9	0,1607
Açlık insülin (µu/mL)	17,3±10,5	8,6± 3,4	<0,001*
Tokluk insülin (µu/mL)	74,2±87,4	50,6±48,9	0,527 <sup>†</sup>
OGTT120 (mg/dL)	117± 52,6	113 ±22,6	0,762 <sup>†</sup>
IR- HOMA	4 ±2,9	1,9±0,8	<0,001*

Obez grupta prepubertal IR-HOMA düzeyi  $3,23 \pm 2,3$  iken pubertal IR-HOMA düzeyi  $5,26 \pm 4,88$  idi ( $p > 0,05$ ). Normal grupta ise IR-HOMA düzeyi prepubertal  $1,95 \pm 0,72$  iken pubertal  $1,42 \pm 0,85$  bulundu ( $p > 0,05$ ). Obez grupta pubertenin IR-HOMA üzerine etkisi daha belirgin olmasına rağmen, her iki grup içinde pubertenin IR-HOMA düzeyini anlamlı olarak değiştirmedeği görüldü.

Obez olgulardan morbid obez olan 35 çocuğa OGTT yapıldı. OGTT yapılan olgular içinde hiçbirisinin 120. dakika açlık kan şekeri 200'ü geçmedi. 3 obez olguda bozulmuş glikoz toleransı varken, 2'si aynı olgu olmak üzere 3 obez olguda bozulmuş açlık glukozu vardı. Açlık insülin düzeyi pubertal durum göz önüne alınmadan hesaplandığında 25 kişide  $15 \mu\text{ml}$ 'in üzerindeyken, pubertal sınıflama sonrasında 7 olguda kendi dönemine göre yüksekti.

Obez grupta cinsiyetler arası farklılık görülmektedir. IR-HOMA düzeyi obez olan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. IR-HOMA düzeyi en çok obez kız grubunda yüksek bulunurken, obez olmayan grupta erkekler içinde gruba göre yüksek saptandı (Tablo 33).

**Tablo 33.** IR HOMA'nin iki grupta cinsiyetlere göre değişimi

	<b>Erkek</b>	<b>Kız</b>	<b>p</b>
<b>Grup 1</b>	$3,8 \pm 2,6$	$4,1 \pm 3,2$	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Grup 2</b>	$2,4 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,7$	0,1209

Tiroid fonksiyon testleri, ACTH, 17OHP, prolaktin, sabah ve akşam kortizol, parathormon ve DHEA-S'in bulunduğu hormonal panelde, DHEA-S değeri obez grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 34).

**Tablo 34.** Hormonal parametreler açısından iki grubun değerlendirilmesi

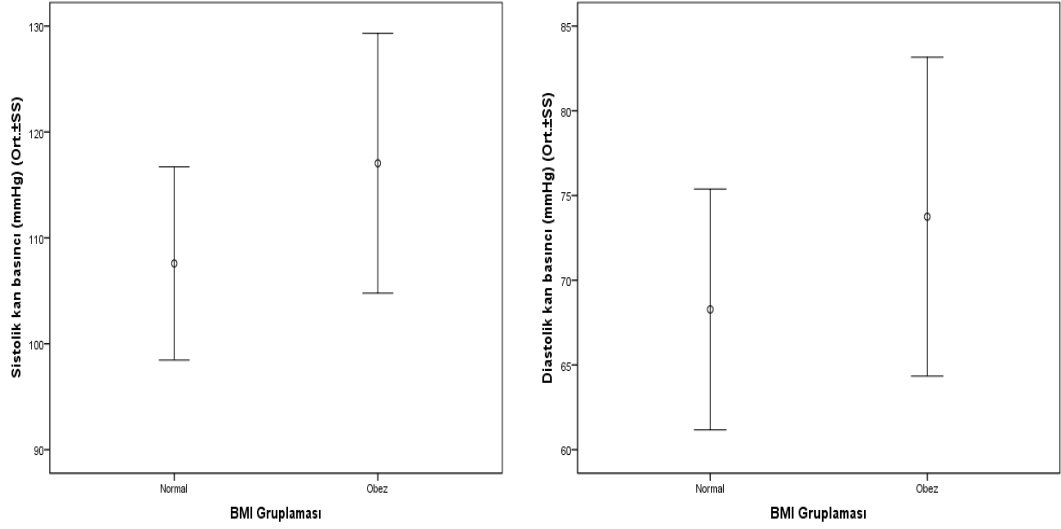
Hormonlar	Grup 1	Grup 2	p
TSH ( $\mu\text{IU/mL}$ )	3 $\pm$ 1,3	2,9 $\pm$ 1,3	0,932
sT3 (ng/dL)	0,5 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,6	0,393
sT4 (ng/dL)	1,3 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,2	0,224
ACTH (pg/ml)	34,4 $\pm$ 24	24,9 $\pm$ 12,5	0,207
17OHP (ng/ml)	1,5 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 1,3	0,179
DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ )	153,8 $\pm$ 106	86,7 $\pm$ 42,3	<b>0,023*</b>
Prolaktin (ng/mL)	14,2 $\pm$ 9,5	10,7 $\pm$ 6,5	0,134
Kortizol (sabah) ( $\mu\text{g/dl}$ )	16 $\pm$ 6,8	14,6 $\pm$ 5,9	0,337
Kortizol (akşam) ( $\mu\text{g/dl}$ )	2,8 $\pm$ 1,9	4 $\pm$ 3,5	0,483
Parathormon (pg/ml)	60,5 $\pm$ 66,9	43 $\pm$ 24,1	1,000

Hastaların üç defa ölçülmüş ortalaması olan kan basınçları açısından gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı fark vardı (tablo 35).

**Tablo 35.** Olguların kan basınçlarının değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	p
Sistolik kan basıncı ort. (mmHg)	117 $\pm$ 12,2	107,5 $\pm$ 9,1	<b>0,001*</b>
Diyastolik kan basıncı ort. (mmHg)	73,7 $\pm$ 9,4	68,2 $\pm$ 7,1	<b>0,006*</b>

VKİ ile kan basıncı yüksekliği arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 18).



Şekil 18. Olguların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının değerlendirilmesi

Obez olgularımızın 15'inde (%25,4) hipertansiyon olduğu belirlendi. Kızlarda iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında fark varken erkeklerde sadece sistolik kan basıncı açısından farklılık saptandı (Tablo 36 ve 37).

Tablo 36. Erkek olguların kan basınçlarının VKİ'ye göre incelenmesi

	Erkek		p
	Grup 1	Grup 2	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120,6 ± 13,6	108,8 ± 7,4	0,026*
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75,3 ± 10,2	70,5 ± 7,26	0,231

Tablo 37. Kız olguların kan basınçlarının VKİ'ye göre incelenmesi

	Kız		p
	Grup 1	Grup 2	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114,8 ± 10,9	107 ± 9,9	0,016*
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	72,7 ± 8,9	67,2 ± 6,9	0,026*



Olguların öykülerinde vücut kitle indeksine ve yağ dağılımına etki eden faktörlerden doğum ağırlığı, ilk bir yaş içinde D vitamini profilaksisi kullanımı, kilo alımının başladığı yaş, beslenme ve öğünleri, anne-baba ve akraba VKİ'leri ve günlük aktiviteleri tablo 38'de izlenmektedir. Grup 1'de anne sütü alma süresi grup 2'ye göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 38.** Olguların epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Doğum ağırlığı (gr)	3320 ± 546	3399 ± 405	0,453
Anne sütü alma süresi (ay)	10,6 ± 7,8	14 ± 7,4	<b>0,036*</b>
D vit alma süresi (ay)	6,7 ± 4,1	7,8 ± 4	0,545
Ek gıda başlama süresi (ay)	5,3 ± 1,7	5,4 ± 1	0,564

Ek gıda başlama yaşı için iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, Grup 2'in %80,8'inde 4 aydan sonra ek gıda başlanmışken Grup 1'in %71,1'ine 4 aydan sonra ek gıda başlandığı izlendi (Tablo 39).

**Tablo 39.** Ek gıda başlama zamanının iki grup arasında incelenmesi

	≤4 ay	>4 ay	p
Grup 1	28,9%	71,1%	0,536
Grup 2	19,2%	80,8%	

Obez çocuklarda ortalama kilo alımının başladığı yaşlar tablo 40'da görülmektedir.

**Tablo 40.** Kilo alım yaşları

	N	Ortalama	Minimum	Maksimum	Median
Yaş (yıl)	59	7,94	2,5	13,5	8,45

Grup 1’de annelerinin VKİ ortalaması Grup 2’ye göre anlamlı yüksekti (Tablo 41).

**Tablo 41.** Gruplar arası anne- baba VKİ’lerinin değerlendirilmesi

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>Anne VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,5± 4,8	24,3 ±3,2	<b>0,004*</b>
<b>Baba VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,2 ± 3,8	27,4 ± 3,8	0,085

Grup 1’de anne VKİ’si ile olguların VKİ’si arasındaki pozitif korelasyon mevcuttu. Grup 2’de babanın VKİ’si ile olguların VKİ’si arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo 42).

**Tablo 42.** Anne ve babanın VKİ’lerinin değerlendirilmesi

	<b>Anne VKİ</b>		<b>Baba VKİ</b>	
	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>
<b>Grup 1</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,465*</b>	0,103	0,258
<b>Grup 2</b>	0,356	0,207	<b>0,042*</b>	<b>-0,447*</b>

Obez grubun ailesinde birinci derece akrabalarında ve uzak akrabalarında obez kişi varlığı belirgin olarak daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 43).

**Tablo 43.** Grupların ailesinde obez kişi varlığı

<b>Ailede obezite öyküsü</b>	<b>Yok</b>		<b>Var</b>		<b>p</b>
			<b>1. derece</b>	<b>Uzak akraba</b>	
<b>Grup 1</b>	51,7%		22,4%	25,9%	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Grup 2</b>	95,3%		2,3%	2,3%	

Obez ve normal grubun egzersiz yapma sıklığına bakıldığında obez hastaların %49'unun ancak günlük aktivitelerini yaparken %9,1'inin belli bir sporu düzenli şekilde yaptıkları görülmektedir. İki grup arasında egzersiz sıklığında anlamlı farklılık vardı (Tablo 44).

**Tablo 44.** Grupların egzersiz yapma sıklıkları ile VKİ'leri arasındaki ilişki

Egzersiz	Günlük aktivite	Normal	Yüksek	p
Grup 1	%49,1	%41,8	%9,1	<0,001*
Grup 2	%10,3	%66,7	%23,1	

Normal ve obez hastaların beslenme düzeni sorgulandığında obez hastaların %42,9'unun 3 ana ve 2 ara öğünden daha sık beslendikleri görüldü ve beslenme düzenleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 45).

**Tablo 45.** Grupların beslenme düzenleri arasındaki ilişki

Aldığı öğün sayısı	<3+2	3+2	3+2<	p
Grup 1	%7,1	%50	%42,9	0,001*
Grup 2	%20,5	%71,8	%7,7	

### **Akım aracılı vazodilatasyonun (AAV) ve etkileyen parametrelerin incelenmesi**

İki grup arasında akım aracılı vazodilatasyon (AAV) incelemesinde anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 46).

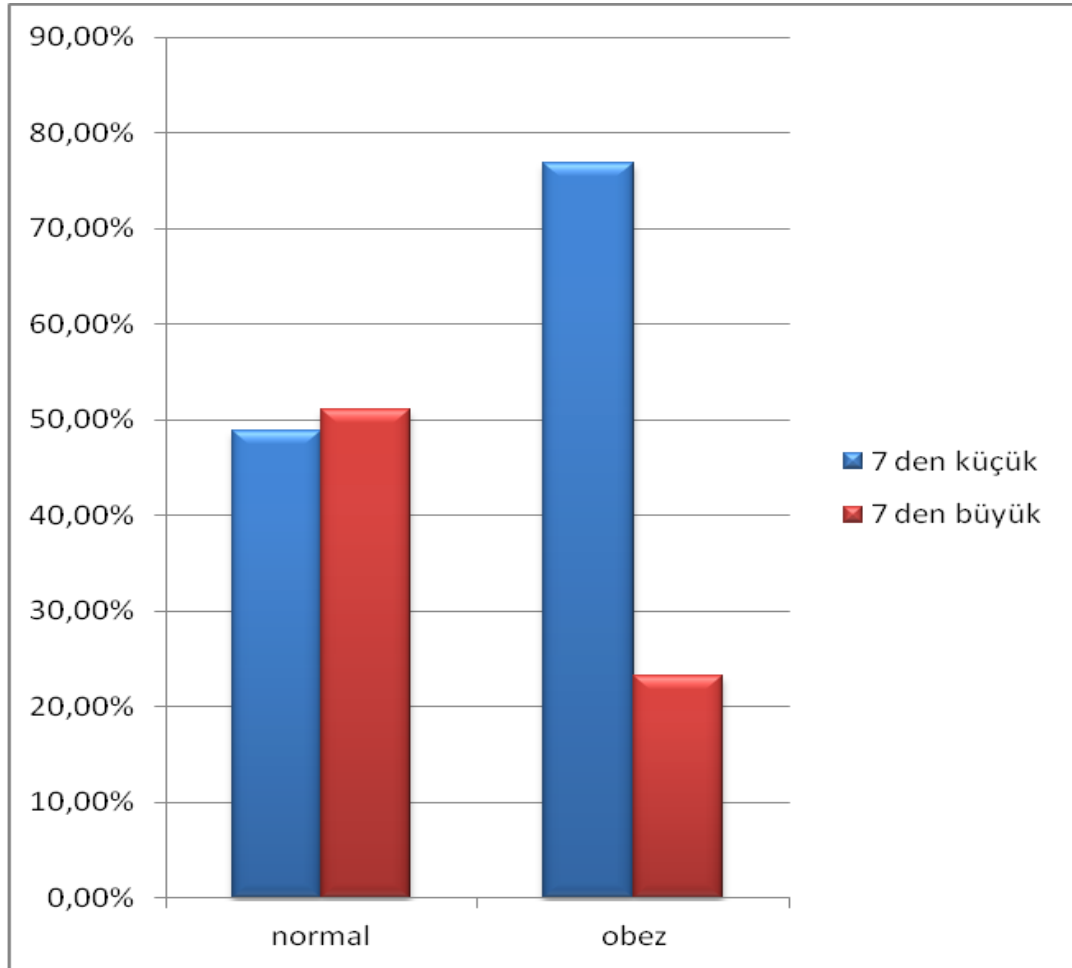
**Tablo 46.** AAV'nin iki grupta değerlendirilmesi

AAV	Grup 1	Grup 2	p
Minimum (%)	1,01	3,1	<0,001*
Maksimum (%)	9,7	15	
Ortalama (%)	5 ±2,3	8,1±3,5	

Grup 1'in %76,8' inde AAV değeri %7' nin altında bulundu. (Tablo 47 ve Şekil 19). Bazal insülin düzeyi pubertal durumuna göre yüksek olan 7 olgunun AAV ortalaması  $4,95 \pm 3$  olarak genel ortalamamın belirgin altında bulundu.

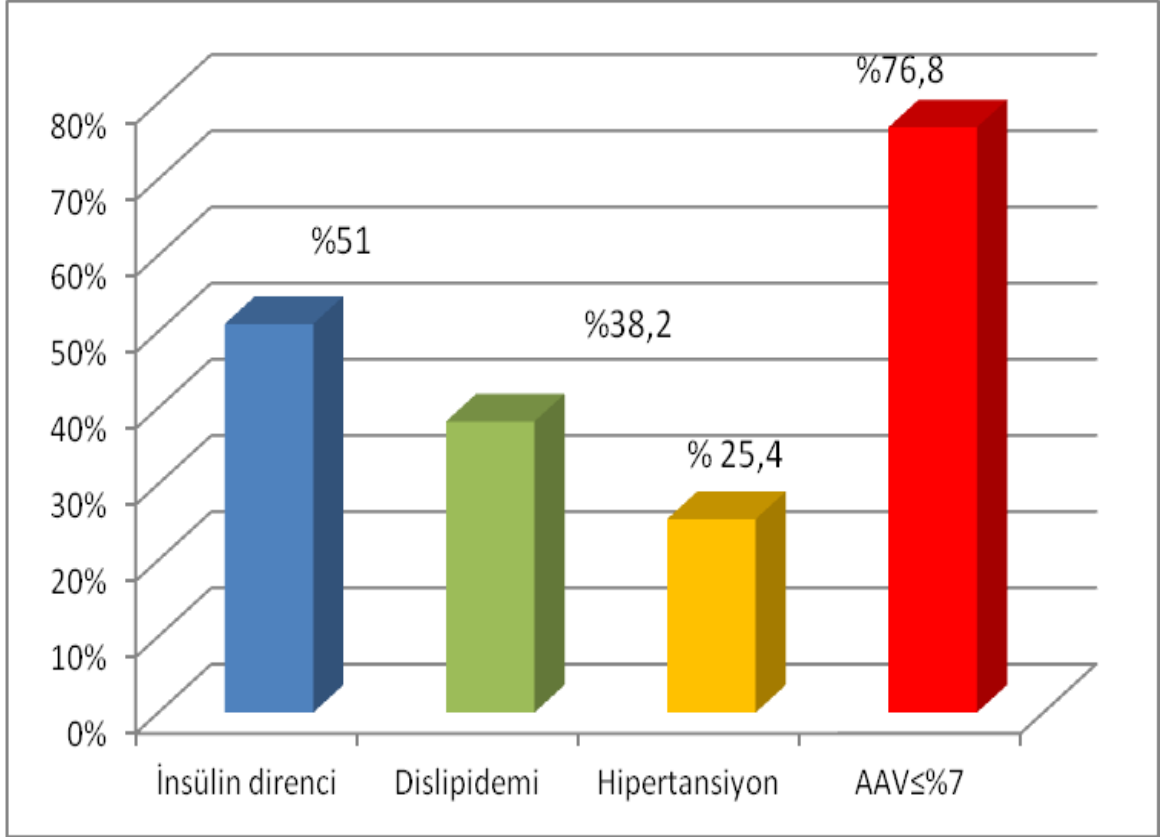
**Tablo 47.** AAV değerinin %7 sınırı ile değerlendirilmesi

AAV	< %7	$\geq$ %7	p
Grup 1	76,8%	23,2%	0,007*
Grup 2	48,90%	51,1%	



**Şekil 19.** AAV'nin gruplarda incelenmesi

Grup 1’de %51 olguda insülin direnci %38,5 olguda dislipidemi varken %25 olguda hipertansiyon tespit edildi (Şekil 20).



**Şekil 20.** Grup 1’deki olguların insülin direnci, dislipidemi ve AAV değerine göre dağılımı

Doğum kilosu ile AAV arasındaki ilişki iki grup arasında görülmedi (Tablo 48).

**Tablo 48.** Doğum kilosu ve AAV arasındaki ilişki

	<b>P</b>	<b>R</b>
<b>Grup 1</b>	0,911	0,016
<b>Grup 2</b>	0,169	-0,231

Her iki grup için Kruskal-Wallis Testi ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde anne sütü alma süresi ile AAV arasında obez ve normal grupta bağlantı olmadığı görüldü (Tablo 49).

**Tablo 49.** Anne sütü alma süresi ile AAV arasındaki ilişki

Ay		Anne sütü alma süresi				Ortalama	p
		>6	6-12	13-18	>18		
<b>Grup 1</b>	AAV ort. (%)	5,1	4,6	4,6	5,3	4,8	0,906
<b>Grup 2</b>	AAV ort. (%)	4,8	7,2	9,4	9,2	8,1	0,163

Egzersiz ile AAV arasındaki ilişki araştırıldığında obez grubun normal gruba göre daha az egzersiz yaptıkları görülmesine rağmen bu farklılığın AAV üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

AAV'nin cinsiyetler arası farklılığı değerlendirildiğinde her iki grupta kız ve erkekler arasında bakıldığında kızlarda daha yüksek değerlerde görülmesine rağmen sadece grup 2'de AAV açısından cinsiyetler arası anlamlı fark vardı (Tablo 50).

**Tablo 50.** AAV'nin cinsiyetlere göre değerlendirilmesi

	Erkek	Kız	p
<b>Grup 1</b>	4,5 ± 2,6	5,3± 2,2	0,215
<b>Grup 2</b>	6 ± 1,8	9 ± 3,7	<0,001*
<b>p</b>	0,123	<0,001*	

Obezite başlama yaşına göre AAV bakıldığında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir (Tablo 51).

**Tablo 51.** Obezite başlama yaşına göre AAV'nin değerlendirilmesi

Obezite başlama yaşı	AAV	
	≤%7	>%7
≤11	%80,6	%19,4
>11	%75	%25
<b>Total</b>	%80	%20

AAV değeri %1,01 ile en az olan, bozulmuş glikoz toleransı olan 9,9 yaşındaki olgumuzdu. AAV değeri %1,8'nin altında olan 4 olgunun ortalama yaşları  $10,8\pm 0,8$  iken bu olguların ortalama AAV değeri ise  $1,14\pm 0,1$  olarak bulundu.

AAV'nin kemik yaşı ile ilişkisi grup 1'de ( $p=0,171$ ) ve grup 2'de ( $p=0,471$ ) ve AAV'nin ek gıda alımı ile ilişkisi grup 1'de ( $p=0,882$ ) ve grup 2'de ( $p=0,959$ ) saptanmadı.

Aile öyküsü incelendiğinde AAV ile anne VKİ arasında ( $p=0,017$ ,  $r=-0,305$ ) ve grup 1'de ailede obezite öyküsü bulunması ile korelasyon ( $p=0,021$ ,  $r=-0,413$ ) olduğu bulundu.

Grup 2 için AAV ile arasında ilişkisi bulunmayan parametreler VKİ ( $p=0,544$ ), sistolik kan basıncı ( $p=0,26$ ), diyastolik kan basıncı ( $p=0,124$ ), doğum ağırlığı ( $p=0,169$ ), yaş ( $p=0,317$ ) iken grup 1'de yaş ( $p=0,947$ ), VKİ ( $p=0,322$ ), sistolik kan basıncı ( $p=0,365$ ), diyastolik kan basıncı ( $p=0,100$ ), doğum ağırlığı ( $p=0,911$ ) arasında ilişki saptanmadı.

İki grup arasında biyokimyasal ve hormonal özellikleri açısından tekli korelasyon analizi ile AAV değerlendirildi. Grup 1'de ise AAV ile ürik asit, AST, ALT, GGT düzeyi arasında (sırasıyla  $p=0,049$ ,  $p=0,0012$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,025$ ) negatif korelasyon ve Ca düzeyi ile arasında pozitif korelasyon ( $p=0,045$ ) vardı (Tablo 52).

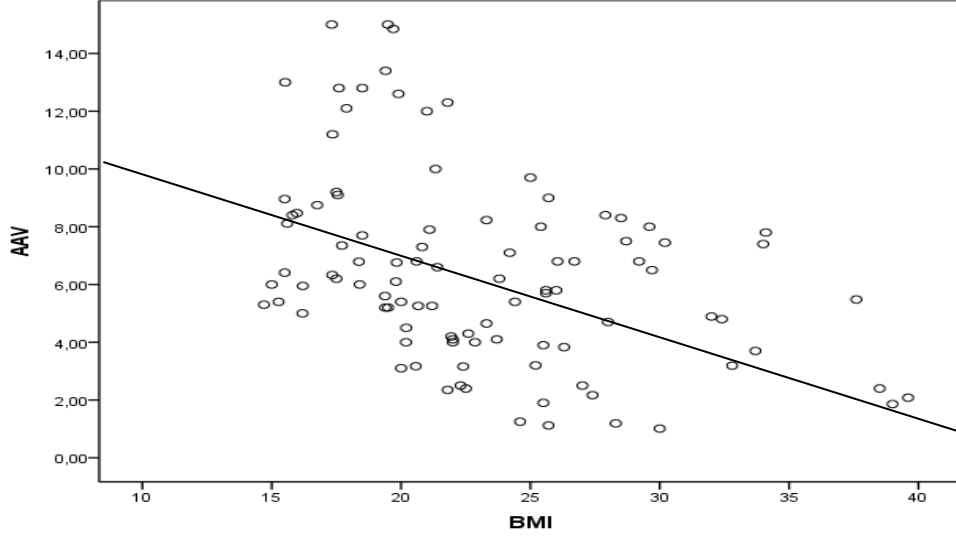
**Tablo 52.** Gruplar arasında biyokimyasal ve hormonal parametrelerin AAV'ye etkilerinin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2	
	R	p	r	p
Hb	-0,139	0,321	-0,162	0,298
Beyaz küre	-0,031	0,823	0,279	0,070
Platelet	0,218	0,121	0,123	0,433
Crp	-0,209	0,173	0,088	0,610
AKŞ	-0,029	0,833	-0,100	0,531
Açlık İnsülin	-0,085	0,542	-0,067	0,683
Tokluk İnsülin	-0,042	0,837	-0,309	0,691
OGTT120	-0,166	0,372	--	-
IR- HOMA	0,081	0,593	-0,184	0,368
AKŞ /Açlık İnsülin Oranı	0,085	0,541	0,127	0,434
QUICK İndeksi	0,082	0,554	0,085	0,601
Hba1c	-0,580	0,305	-	-
Total Kolesterol	0,135	0,339	0,173	0,275
VLDL	0,042	0,777	-0,009	0,958
LDL	0,085	0,547	0,105	0,504
HDL	0,165	0,243	0,195	0,222
TG	-0,014	0,922	-0,82	0,615
ACTH	-0,142	0,417	-0,368	0,239
DHEA-S	-0,138	0,384	-0,157	0,473
Prolaktin	-0,193	0,297	-0,330	0,213
PTH	-0,112	0,888	-	-
17 OHP	-0,023	0,889	0,250	0,261
BUN	0,000	0,998	-0,121	0,458
Kreatinin	-0,052	0,721	-0,231	0,147
Ürik Asit	<b>-0,289*</b>	<b>0,049*</b>	-0,104	0,533
Na	0,066	0,679	-0,075	0,690
K	-0,052	0,740	0,171	0,350
Cl	0,023	0,895	-0,121	0,547
Ca	<b>0,314*</b>	<b>0,045*</b>	0,017	0,927
AST	<b>-0,303*</b>	<b>0,030*</b>	0,002	0,988
ALT	<b>-0,348*</b>	<b>0,012*</b>	-0,011	0,945
GGT	<b>-0,351*</b>	<b>0,025*</b>	-0,184	0,390
ALP	-0,094	0,595	0,062	0,759
Total Protein	0,272	0,188	0,375	0,153
Albumin	0,283	0,144	-0,169	0,477
TSH	-0,020	0,888	0,002	0,992
ST3	0,165	0,257	-0,006	0,972
ST4	0,210	0,135	0,012	0,938



AAV'nin risk faktörleri ile olan ilişkisini daha iyi analiz etmek amacıyla parametrelerin birbiri üzerine yaptıkları etki ortadan kaldırılarak bakılan **kısmi korelasyon sonucundaki bulgulara aşağıda değinilmiştir.**

AAV, VKİ ile negatif korelasyona sahiptir ( $p < 0,01$  ve  $r = -0,402$ ) (şekil 21).



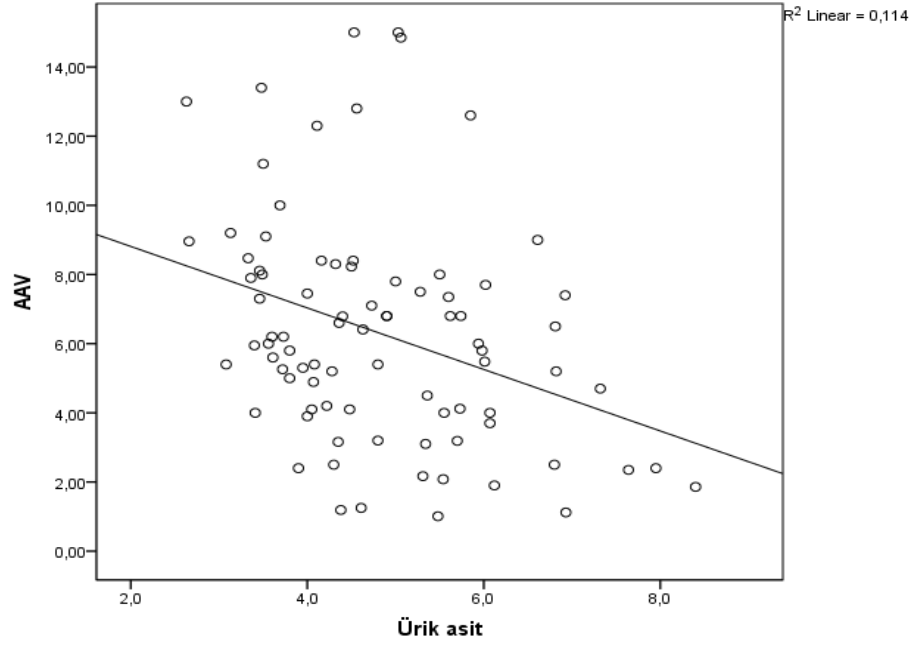
**Şekil 21.** AAV ile VKİ arasındaki ilişkinin incelenmesi

AAV'nin bel/kalça oranı ile anlamlı negatif korelasyona sahip olduğu görülmüştür ( $p = 0,003$   $r = -0,421$ ). Aynı zamanda bel /kalça oranının da diyastolik kan basıncı ile negatif ve anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur ( $p = 0,05$  ve  $r = -0,285$ ).

AAV ile glukoz metabolizması parametrelerine bakıldığında açlık kan şekeri IR HOMA tokluk insülin OGTT 120.dk kan şekeri düzeyi ile korelasyon göstermediği fakat bu parametrelerin kendi içlerinde korelasyonları olduğu görüldü. Lipit metabolizması için bakıldığında AAV'nin HDL, VLDL, total kolesterol, trigliserit için anlamlı korelasyona sahip olmadıkları görüldü.

AAV ile tekli korelasyon analizlerinde AST, ALT, Ca, GGT arasındaki korelasyon olması (sırasıyla:  $p = 0.0012$  ve  $p = 0.003$  ve  $p = 0.045$  ve  $p = 0,025$ ) nedeniyle yapılan kısmi regresyon analizinde ALT dışında AAV ile korelasyonu olan parametre saptanmadı. Ayrıca diğer biyokimyasal parametreler arasında da AAV'nin sadece ALT ile negatif anlamlı ilişkisi olduğu bulundu ( $p = 0,02$ ,  $r = -0,386$ ).

Tekli analizlerde obez grupta AAV ile ürik asit arasında zayıf negatif ilişki ( $p=0.049$ ) olması nedeniyle yapılan kısmi korelasyon analizinde  $p= 0,605$  ve  $r=-0,084$  olarak anlamını kaybettiği izlendi. VKİ parametresi göz önüne alınmadığında ürik asitin AAV'yı bozmadığı saptandı (Şekil 22).



**Şekil 22.** AAV ile ürik asit düzeyi ilişkisi

## 5. TARTIŞMA

Obezite dünya genelinde yüksek insidansa sahip önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Obezitenin diyet faktörleri, sedanter yaşam tarzı ve besin alımını kontrol eden nörobiyolojik süreçlerdeki bozukluklara ek olarak azalmış enerji tüketimi ile direkt ilişkili olduğu görülmektedir. Obezite sistemik etkileri ile, özellikle insülin direnci ve kardiyovasküler komplikasyonları aracılığıyla mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (2,97). Çocukluk çağı obezitesinin, erişkin dönemde başlayan obeziteyle kıyaslandığında, mortalite ve morbiditeye daha fazla neden olduğu çalışmalarla ortaya konmaktadır. Bogalusa kalp çalışmasında da belirtildiği gibi obez olma süresi arttıkça ateroskleroz riski artmaktadır (168).

Birçok kardiyovasküler risk faktörleri endoteldeki moleküler düzeneği aktive eder. Her ne kadar redoks sinyali ve endotel aktivasyonu normal bir konağın savunma mekanizması olsa da, ilgi çekici olan bu mekanizmaların aterogenez ve klinik olaylara yol açan durumlara katkıda bulunmasıdır (145). Arteriyal endotelial disfonksiyon aterosklerotik sürecin erken döneminde olup endotelial nitrik oksit (NO) yapım ve salımındaki bozukluk nedeniyle gelişmektedir. NO sadece vazodilatör bir ajan olmayıp ayrıca monosit adezyonunu, damar düz kas hücre proliferasyonunu ve platelet aktivasyonu inhibe etmektedir (4).

Son zamanlarda endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için birçok invaziv ve non invaziv yöntem geliştirilmiştir. Endotel disfonksiyonunun belirlenmesinde non invaziv olmasına rağmen invaziv yöntemlerle benzer sonuç vermesi, kolay uygulanabilirliği nedeniyle akım aracılı vazodilatasyon yöntemi (AAV) sıkça tercih edilmektedir (103). Çalışmamızda vasküler duvarda yol açtığı fonksiyonel ve morfolojik değişimlerin genç obez olgularda dahi gözlenebilmesi hipotezinden yola çıkarak kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan obezitenin, endotel fonksiyonları üzerine etkisini çocuklara uygulanabilir, tekrarlanabilir ve non invaziv olması nedeniyle AAV yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

AAV'nin normal değerleri ile ilgili henüz bir konsensus olmamasına rağmen bizim çalışmamız için sağlıklı olarak aldığımız grupta AAV değeri  $8,1 \pm 3,5$  olarak bulundu. Kısıtlı yayınlarda sağlıklı kişilerde AAV değerinin %7-10 arasında değiştiği

gösterilmiştir (169). Jarvisalo ve ark. 2002 'de 105 sağlıklı çocukta AAV değerini  $7,7 \pm 4$  olarak bulmuşlardır (170). Çin'de 2005'de yapılan çalışmalarda AAV değerleri sağlıklı çocuklarda  $18,8 \pm 7,7$  (171) olarak değerlendirilmiştir. 1999'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre koroner arter hastalığını öngörmede, en uygun AAV sınır değeri  $4,5$  olarak saptanmıştır (152). Brakiyal arter AAV'lerinin yapıldığı 16.680 vakanın incelendiği 10 yıllık literatürler tarandığında sağlıklı popülasyonda AAV'nin  $0,2$  ila  $19,2$  arası değiştiği belirlenmiştir (160). Bizim çalışmamız ile bazı çalışmalar arasındaki AAV değerinin farklı yüzdelerde çıkmasının nedenleri eşlik eden ve bilinmeyen hastalıklar yanı sıra uygulama teknikleri ile de ilgili olabilir. Ayrıca AAV'de fark oluşturan nedenlerden bazıları; koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, sigara içimi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosistinemi gibi faktörleridir (160). AAV'yi bozan faktörlerle ilgili çocuk ve adölesanlarda yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda, Kawasaki hastalığının (172), HIV enfeksiyonunun (173), homozigot homosistinürinin (174), CRP'yi yükselten herhangi bir sistemik inflamasyon varlığının, renal transplantasyon öncesi ve sonrası kronik böbrek yetmezliğinin (175, 176), tip1 DM hastalarının artmış lipit seviyelerinin bulunmasının (160,177), HbA1c'nin yüksek yani glisemik kontrolünün kötü olmasının AAV'yi olumsuz etkilediği belirtilmiştir (178). Ayrıca farklı çalışmalarda gruplar arası üst üste gelme sık olmakla birlikte gruplar arasındaki bu farklılıklar ölçümün teknik yönleriyle, lokalizasyonla, oklüzyon süresi ile açıklanabilirken, ekipmanın tipi ölçümün yapıldığı yerin lokalizasyonu oklüzyon basıncının etkilemediği görülmüştür (160). Obez hastalarda endotel fonksiyonları ile ilişkili çalışmalar olmasına rağmen çocukluk çağında yapılan değerlendirmelerde sonuçlar halen tartışmalıdır. Bu nedenle obez çocuklardaki epidemiyolojik ve klinik durumu açıklamaya yardım etmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, iki grup arasındaki AAV'nin farklı çıkmasının nedeni grup 1'in obez hastalardan oluşturulmuş olmasıydı. Obez olgularla normal kilodaki grup arasındaki karşılaştırma sonucunda AAV'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Obez Fransız çocuklarında yapılan bir çalışmada AAV ile endotel fonksiyonlarında bozulma gösterildiği gibi (103), farklı bir çalışmada obez grupta  $10,9 \pm 5,5$  ve Woo ve ark. (179) çalışmasında ise obezlerde  $6,9 \pm 2,0$  bulunmuş olmakla birlikte obez çocuklar için minimum  $2,1$  ve maksimum  $21,5$  gibi geniş bir

varyasyon (103,160) gösterdiği çalışmalar da vardır. Bu sonuç obez hastalarda çocukluk döneminden başlayarak endotelde fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Obezitenin vasküler endotele olan etkisinin erken yaşlarda başlamasıyla ilgili güçlü kanıtlar olmasına rağmen neden olabilecek altta yatan mekanizmalar halen tartışmalıdır. Çalışmamızda AAV değerlendirmesinde en az yüzdeye sahip olan olgu 9,9 yaşında ve olgunun AAV yüzdesi %1,01'di. AAV değeri %1,8'nin altında olan 4 olgunun ortalama yaşları 10,8 iken bu olguların ortalama AAV değeri ise %1,14 olarak bulundu.

Bu mekanizmaları açıklamak için birçok çalışma yapılmış ve farklı parametrelerle AAV arasındaki ilişkiler ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda antropometrik özellikler yanı sıra bazı biyokimyasal ve hormonal değerler de karşılaştırıldı.

Yapılan bir çalışmada endotel disfonksiyonunun derecesi ile VKİ arasında korelasyon bulunmuştur (102). 2004'de yapılan başka bir çalışmada (179) ise eş zamanlı bulunan herhangi bir risk faktörü olmayan (hipertansiyon, hiperlipidemi gibi) fazla tartılı grupla normal grup arasında AAV için (%9,7  $\pm$  3 'e karşı %6,6 $\pm$  2,3) ve karotis intima media kalınlığı açısından fark görülerek fazla tartılı grubun da risk altında olduğu belirtilmiş ve obez çocuklarda erken yaşlarda arteriyel anormallikler gözlenebileceği, obezitenin herhangi bir derecesinin dahi ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır. Biz de çalışmamızda literatürle paralel olarak AAV ile VKİ arasında negatif korelasyon saptadık. Aynı zamanda obezitenin değerlendirilmesinde bazı kaynaklarca VKİ'den daha spesifik bulunan bel/kalça oranını önce obez grupla ilişkisini ve daha sonra AAV ile korelasyonunu inceledik. Goran ve ark çocuklarda subkutanöz yağ dokusu ile bel çevresi arasında kuvvetli ilişki bulmuşlardır (66,180). Daha önceki çalışmalarda da bel çevresi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında belirgin ilişkiler bulunmuştur (70, 182, 181, 183,184). Bel çevresi de VKİ gibi obezitenin bir belirtecidir. Çalışmamızda metabolik sendromun da kriteri olan bel kalça çevresi oranı obez grubumuzda anlamlı dercede farklı bulundu. Özellikle bu farklılığı obez ve sağlıklı kızların arasındaki ölçümün oluşturduğu görüldü. Yaşları 0 ila 21 arası değişen 14500 kişide bel çevresi ölçümü ile VKİ'nin yakın korelasyon gösterdiği çalışmayla, verilerimizin korelasyon gösterdiği görüldü (185). Ayrıca obez grupta belirgin olmak üzere literatürle uyumlu şekilde bel

çevresi çocuk ve adölesanlarda obezite ile ilgili negatif lipit profili dahil, artmış kan basıncı ve insülin direnci ile ilişki göstermektedir. Bizim çalışmamızda da bel/kalça oranı ile diyastolik kan basıncı arasında ilişki saptanmıştır. Perichart-Perara ve diğerleri (186), 6–13 yaş arası Meksika’lı çocuklarda yüksek bel çevresi ile yüksek sistolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon gözlediklerini, buna ek olarak bel çevresi persentil değeri  $\geq 90$  olanların düşük bel çevresine sahip olanlara kıyasla daha fazla prehipertansiyon ve hipertansiyon riskine sahip olduklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar, yüksek bel çevresi ile yüksek toplam kolesterol, TG, insülin konsantrasyonu ve insülin direnç indeksleri (FGIR, IR-HOMA) arasında önemli ilişki saptamışlardır (187). Çiftçi (188) obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada, IR–HOMA indeksi ile bel/kalça oranı arasında pozitif yönde %28.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemiştir. Sonuçta, bel/kalça oranı arttıkça, insülin direnci ve onun metabolik etkilerine bağlı olarak çocuk ve adölesanlarda morbidite ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını belirtmiştir. Araştırmacı, bel/kalça oranının normal sınırlara indirildiğinde insülin direncinin de gerileyeceğini ifade etmiştir. Çalışmamızda bel kalça oranı ile AAV arasında tekli korelasyonlarda ve parsiyel korelasyonda anlamlı negatif korelasyona sahip olduğu görülmüştür. Türkiye’de (189) 2010’da 77 obez ve 40 obez olmayan sağlıklı çocuk üzerinde yapılan çalışma AAV’nin obez çocuklarda daha düşük olduğu (%14,81’e %9,67) ve AAV ile cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kan basıncı, pubertal durum, lipit paneli (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit), glukoz, insülin parametrelerinden sadece bel çevresi ve VKİ arasında korelasyonun çocukluk çağında gösterildiği ilk çalışmalardanır. Regresyon analizinde AAV’nin diğer bağımsız ve bağımlı değişkenlerden hiçbiri ile belirgin korelasyon göstermediği bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda da obezite ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında belirgin ilişki olduğu görülmüştür (3,92,94). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak hipertansiyonu olan obez çocukların VKİ ile kan basıncı düzeyi normal olan obez çocukların VKİ karşılaştırıldı. Kız ve erkek cinsiyete göre tansiyon dağılımına bakıldı. Kızlarda normal ve obez grupta sistolik ve diyastolik tansiyonlar arasında fark varken erkeklerde sadece sistolik tansiyonda obez ve normal grupta farklılık görüldü. VKİ fazlalığı ile kan basıncı yüksekliği arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $p < 0.05$ ). 2006’da yapılmış bir çalışmada da sistolik tansiyon farkı diyastolikten daha belirgin

bulunmuştur (190). Çocukluk ve adölesan dönemdeki obezite erişkin dönemdeki tansiyonun en temel belirteçlerindedir. Fakat bu dislipidemi anormal glukoz metabolizması, insülin rezistansı, inflamasyon, bozulmuş endotel fonksiyonları gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir (191).

Çalışmamızda obez hastaların ve AAV değerlerinin doğum ağırlığı ve anne sütü ile olan ilişkisini de inceledik. Martin ve ark. düşük doğum ağırlık öyküsü olan 9 yaşındaki çocuklarda asetilkoline azalmış yanıt olduğunu göstermelerine rağmen (192), Ijzerman ve ark. ise doğum ağırlığının asetilkolin üzerine herhangi bir etkisi olmadığını savunmuşlardır (193). Leeson ve ark ise düşük doğum ağırlığının yaşamın daha sonraki dönemlerinde ki endotelial disfonksiyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (194). 7-15 yaş arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada SGA öyküsü veren ve obez olmayan olgularda endotel disfonksiyonu saptanırken, obez ancak SGA öyküsü vermeyen olgularda endotel disfonksiyonu olmaması endotel disfonksiyonunda SGA'nın rolünü göstermiştir (195). Bizim çalışmamızdaki hastaların tümü term ve AGA öyküsü vermekteydi ve doğum ağırlığı ile AAV ilişkisine bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada anne sütünün obeziteden koruyucu olduğu gösterilmiş ve çalışmamızda da anne sütü alma süresi ile obezite arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. 2009'da 11-14 yaşlarındaki çocuklarda anne sütünün mikrovasküler fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri araştırılmış, 159 çocukta yapılan çalışmada kardiyovasküler hastalık riskinin infant dönemde alınan anne sütü ile azalabileceği öne sürülmüştür (196). Anne sütü alımı adölesan ve erişkin dönemde düzelmiş lipit profili ile ilişkili bulunmuşken (197), iskemik kalp hastalıklarından koruduğu belirtilmiştir (198). DSÖ'nun infant ve erken çocukluk dönemindeki beslenme ile ilgili global stratejisi (Geneva 2003) 6 aydan daha fazla anne sütü alımını önermektedir. Buna karşılık bir çalışmada da uzun süreli anne sütü alımının erken erişkin dönemde arteriyel fonksiyonları bozabileceği bildirilmiştir (199). Fakat bizim çalışmamızda anne sütü kullanımı obez olgularda belirgin olarak az olmasına rağmen, anne sütü alma süreleri ile AAV'nin normal ve obez grupta ve anne sütü alma durumuna göre olan gruplarının kendi içinde de farkı anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni olgu sayısının az olmasına ya da eşlik eden diğer risk faktörlerine bağlı olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzda ek gıda başlama zamanları arasında fark bulunmadı ve

bunun AAV üzerine etkisinin de olmadığı görüldü. Anne sütünün endotel fonksiyonlarını güçlendirdiği düşünülen mekanizmalar halen tam olarak bilinmese de uzun zincirli poliansature yağ asitlerinin anne sütünde bulunurken sıradan formulalarda bulunmaması ve endotelial sistemin bu yağ asitlerini prostoglandin sentezi gibi yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü sağlamak için kullandıkları bilinmektedir. Bu yağ asitleri tarafından zenginleştirilen formulaları kullanan infantların 6 yaşındaki kan basıncı ölçümlerine olumlu etkisi olduğu bulunmuştur (200). Ayrıca normal erişkinlerin diyetlerine eklenen eikosopentaenoik asit ve doksahexaenoik asitin asetilkolin-bağımlı vazodilatasyonu güçlendirdiği gösterilmiştir (201).

Günlük aktivitenin ve beslenmenin de obezite üzerine olan etkileri tahmin edilebilmektedir. Çalışmamızda bu faktörleri ve bunların AAV üzerine olan etkisi de değerlendirildi. Her ne kadar çalışmamızda egzersizle AAV arasında ilişki görülme de bunu destekleyen makaleler vardır. Bunun nedeni hasta sayısının az olması ve egzersizi subjektif olarak değerlendirmemiz olabileceği düşünüldü. Obez çocuklarda diyet ve egzersiz tedavisinin lipit parametreleri kan basıncı insülin rezistansı üzerine olan olumlu etkileriyle geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirdiği bilinmektedir. Woo ve ark. (202) ortalama 9,9 yaşındaki 82 obez hastada yaptıkları çalışmada egzersiz (haftada 2 defa 75 dakika) ve diyet (900-1200 kcal/gün) yapan grupta sadece diyet yapan grubu karşılaştırmış ve 6 haftalık izlem sonrasında VKİ ya da DEXA ile yağ dağılımında belirgin farklılık olmazken, bel kalça oranlarının iki grupta da belirgin olarak azaldığını görmüştür. Ayrıca iki grupta arteriyel endotelial fonksiyonda düzelme görülmüştür. Bu düzelme egzersiz ve diyeti beraber alan grupta daha fazla olmuştur. Regresyon analizinde de bu düzelme vücut şeklinden çok egzersize ve serum LDL'indeki azalmayla bağlı bulunmuştur. Çalışmaya takip eden 1 yıl içinde de devam edildiğinde egzersizi 6 hafta sonrasında bırakanlarda 6 hafta içinde AAV'de azalma görülerek, bir yıl boyunca sadece diyet yapanlarda ilk 6 hafta içinde görülen AAV düzeyindeki iyileşmede bir yıl sonunda gerileme olduğu belirtilmiştir. Diyet ve egzersize devam eden grupta AAV normal ve normale yakın hale gelirken VKİ ve DEXA'da da iyileşmeler görülmüştür. Böylece sadece diyet tedavinin kısa dönemde vasküler fonksiyonları iyileştirirken uzun dönemde bu düzelmenin etkisinin daha uzun süre devam ettiği izlenmiştir. Ayrıca yapılan başka bir



çalışmada da en azından haftada üç defa birer saatlik yapılacak egzersizin bile obez çocuk ve adölesanlarda endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür (203). Hatta belirgin kilo kaybı olmadan bile uygun diyet ve egzersizle endotel fonksiyonları (%5,3'ten %8,8'e) iyileşebilmektedir.

Çalışmamızda obez gruptaki çocukların sağlıklı gruptakinden çok daha fazla sayıda öğünlerle beslendikleri görülmüştür. Bu beslenme düzeninin AAV ile ilişkisinde beslenme sıklığı ile AAV arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Çalışmamızda olgularımızın ortalama kilo alımının başladığı yaş 7,94 ve medianı 8,45 yaş olarak bulunmuştur. Obezitenin 11 yaştan önce başladığı grubun %80,6'sında AAV < %7 iken 11 yaşından sonra başlayanların %75'inde AAV < %7'dir. Fakat aralarındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna rağmen bu veriler **erken yaşta başlayan obezitenin vasküler fonksiyonu daha çok bozduğunu düşündürülebilir.**

Çalışmamızda ailesel kombine hiperlipidemi ve kardiyovasküler olay hikayesi olanlar hariç tutulurken obezite öyküsü değerlendirmeye alınmıştır. Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn çocuk ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Anne obezitesinin çocuğun kilosunun belirlenmesinde önemli olduğu bazı çalışmalarla da desteklenmiştir (47, 204). **Çalışmamızda anne ve babanın kilosunu incelendiğinde anne obezitesinin çocuğun kilosunun belirlenmesinde anlamlı derecede önemli olduğunu görülmektedir.** Benzer şekilde ailede obezite öyküsü ile AAV değerinin de korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca birinci ve ikinci dereceden akrabalarda obezite öyküsü sorgulandığında normal kilodaki çocukların ailelerinde %5'inde obez kişi varken obez çocukların %48'inde obezite öyküsü bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki çocukların biyokimyasal parametreleri gruplar arasında ve AAV'ye olan etkileriyle değerlendirildi. Obez çocuklarda önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan serum lipit parametreleri değerlendirildiğinde Gutin ve ark. (205), 7-11 yaş grubu çocuklarda vücut yağ oranında artma ile serum trigliserit ve TK/HDL-C oranı arasında kuvvetli ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Wattigney (206) çocuklarda obezite ile serum TK, TG, VLDL, LDL düzeyleri arasında pozitif ve HDL ile negatif ilişki olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde obez hastalarda HDL'de anlamlı düşüklük varken TG'de anlamlı yükseklik

bulunmuştur. Aynı şekilde obez hastalarda arteriyel *distensibilitenin* bakıldığı yaş ortalamasının 12,6 yıl olduğu diğer bir çalışmada HDL'de azalma, LDL'de yükselme ve aynı zamanda kan basıncında insülin rezistansı ve glukoz metabolizmasında da bozukluklar görülmüştür (103). Aynı çalışmadaki obez olgularda karotis arteriyel *distensibilite* kontrol grubuna göre belirgin azalırken, buna ek olarak AAV ile değerlendirilen arteriyel kompliyansa azalma izlenmiştir. Ayrıca daha az sayıdaki hastalarla yapılan çalışmalara bir örnek olarak fazla tartılı hastalarla 2004'de yapılan bir çalışma verilebilir (179); asemptomatik fazla tartılı çocuklarda kan basıncı, kolesterol ve glikoz seviyeleri bakımından eşitlenmiş kontrol grubuna göre AAV'si daha düşük olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda arteriyel endotelyal disfonksiyon ve karotis intima media kalınlığında belirgin artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda obez hastalarda dislipidemi olmasına rağmen tekli korelasyon analizlerinde ve parsiyel korelasyon analizlerinde AAV ile lipit parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak endotel disfonksiyonunu etkileyen diğer parametrelerin de etkisi yanı sıra çalışma grubunun genetik beslenme gibi özelliklerinin de etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Aggoun ve ark. yaptıkları bir çalışmada AAV ile LDL arasında negatif korelasyon bulunmuştur (207). 2004'de yapılan 87'si sağlıklı, 41'i diyabetik ve 14'ü ailesel hiperkolesterolemi öyküsü olan çocuklarla ve AAV, nitrat bağımlı vazodilatasyon ve karotis intima media kalınlığı ile okside LDL'nin değerlendirildiği bir çalışmada okside LDL ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulunmuş olup, azalmış endotelyal fonksiyonun artmış oksidatif stres ve preklinal karotis aterosklerozun çocuklarda bozulmuş nitrat bağımlı vazodilatasyonun bağımsız belirleyicileri olduğu sonucuna varılmıştır (208). Yapılan başka bir çalışmada da famiyal hiperkolesterolemili çocuklarda kontrol grubuna göre AAV'de belirgin düşüklük saptanmış olup AAV'nin, HDL ve LDL gibi diğer lipid fraksiyonları ile değil sadece lipoprotein (a) ile korele olduğu bulunmuştur (209). Endotel bağımsız vazodilatasyonla bakıldığında -sublingual gliseril trinitrat verilerek direkt düz kas relaksasyonu test edilir- obez grupta daha az (%10± 0,6 - %12,4 ±0,8) vazodilatasyon oluşmuştur. Lipoprotein (a) ile AAV arasındaki ilişkinin total kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu görülmüştür (209). Yüksek seviyelerdeki lipoprotein (a)'nın etki mekanizmasının plazminojen aktivitesini inhibe ederek ve damar duvarlarına LDL aracılı kolesterol taşınımını düzenleyerek etkili olduğu

düşünülmektedir (210). Daha sonraki çalışmalarda da genç erişkin dönemde kolesterol seviyeleri ile daha sonraki kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü ilişki bulunmuştur (211). Özellikle LDL ve lipoprotein (a)'nın koroner arter hastalığı riskini arttırdığı belirtilmiştir. Bu ayrıca invaziv tekniklerin kullanıldığı klinik çalışmalarda hiperkolesterolemik erişkinlerde asetilkolin infüzyonunu da içeren farklı farmakolojik uyarıların verilmesi ile endotel bağımlı bozuk cevapların alındığı gösterilmiştir (212). İn vitro olarak doğal LDL, maruz kalımından dakikalar sonra endotel bağımlı dilatasyonu reversibile olarak bozmaktadır. Okside LDL kolesterolle ise endotel bağımlı relaksasyon yavaş gelişir ve irreversibl inhibisyon meydana gelmektedir (213). Ayrıca kolesterol düşürücü ilaçlarla ve ya tedavi ile kolesterole bağlı oluşan ateroskleroz ve plaklarda gerileme olur. Bu sayede bozuk endotel fonksiyonlarında düzelme gözlenmesine rağmen pediatrikler tarafından medikal tedavi uygulanması daha nadirdir. Yüksek plazma trigliserit seviyeleri de direkt olarak endotel disfonksiyonu ile ilgilidir (214). Hipertrigliseridemi insülin rezistansının mükemmel bir belirteçidir. Tip 2 DM gelişiminin de iyi bir prediktörüdür (214).

Obez hastaların çoğunda metabolik sendrom görülmektedir. Obezite ve vasküler fonksiyonun ortak noktası olarak metabolik sendromun temelini oluşturan insülin direnci düşünülmektedir (102). İnsülin direnci durumunda oksidatif stres artışı, insülin vazodilatör etkisinin ve NO sentezini uyarabilirliğinin bozulması, insülin sinyal ileti yolağındaki bozukluk sonucunda hormonun vasküler etkilerini bozabileceği düşünülmektedir (5). İnsülin direncinin yanı sıra yağ dokusu tarafından salınan TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi mediyatörler endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (215). Aşırı obez çocuklarda da endotel disfonksiyonu bildirildiği gibi, Tip 2 DM için risk faktörü olan obezite ve ya insülin direncine sahip hastalarda endotel disfonksiyonu varlığı çok sayıda çalışmada belirtilmiştir (103,178). Steinberkl ve ark. ciddi obezlerde ( $VKİ > 34$ ) ve insülin direnci olup glukoz toleransı normal olanlarda, DM olanlar kadar kan akımı ve vasküler reaktivitede, endotel fonksiyonlarında bozukluk olduğunu göstermişlerdir (216). **Çalışmamızdaki obez hastaların yarısından fazlasında insülin direnci vardı. Ayrıca obez hastalarımızda istatistiksel anlamlığa yakın olarak insülin direncininin endotel fonksiyonları üzerine hiperglisemiden daha güçlü zarar verici etkisinin olduğu bulunmuştur.** Bazı çalışmalar da ise obezite ve insülin direncinin endotel fonksiyonları üzerine olan etkisinin hiperglisemiden çok daha güçlü

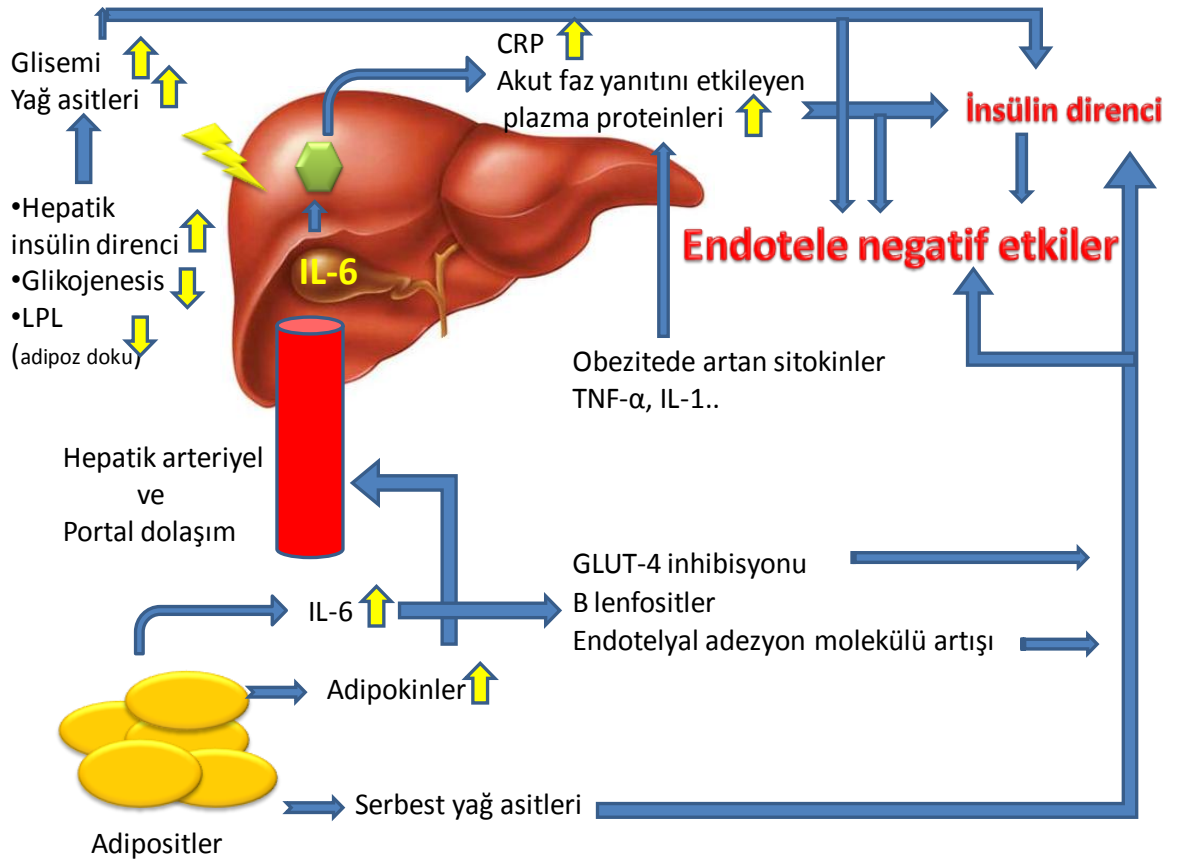
olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda ailesinde diyabet öyküsü bulunanlar da dahi VCAM, ET-1'de yükseklik yanı sıra endotel fonksiyonlarında etkilenme olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda plazma ICAM ve ET-1 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Diyabeti olan ve bozulmuş glikoz toleransı olan gruplarda VKİ ve bel/kalça oranı daha yüksek saptanmıştır. İnsülin sensitivitesinin azalması bazı endotel aktivasyon belirteçlerinin bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (216, 217). Çalışmamızda morbid obez olan 35 olgudan 3'ünde (%8,5) bozulmuş glikoz toleransı ve 2'si aynı olgu olmak üzere 3 (%8,5) obez olguda bozulmuş açlık glukozu saptanmıştır. Her ne kadar AAV ile glikoz metabolizması arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olsa da AAV değeri en düşük olan olgu, bozulmuş glikoz toleransı gösteren 9,9 yaşındaki olgumuzdu. Ayrıca pubertal durum göz önüne alınarak değerlendirilen bazal insülin düzeyi yüksek olan 7 olgunun AAV ortalaması  $4,95 \pm 3$  olarak genel ortalamanın belirgin altında bulundu.

Daha önceki gebeliğinde gestasyonel diyabeti olan obez ve obez olmayan kadınların OGTT'si normal olsa bile AAV değerlerinde bozukluk saptanmıştır. Fakat obez olmayan kadınların insülin rezistansı ile ilişkili olabilecek ürik asit yüksekliği gibi biyokimyasal bozuklukları olmasının da bunda etkili olduğu ve göz önünde bulundurulması önerilmiş ve direkt olarak diyabetin etkisi ortaya konamamıştır (218).

Çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılan özelliği de ALT'nin AAV ile korelasyonunun incelenmesiydi. Çünkü **ALT'nin karaciğer yağlanması, insülin rezistansını gösterebileceği konusunda son zamanda çok sayıda çalışma raporlanmıştır. ALT (serum glutamik pürüvik transaminaz - SGPT) karaciğer dışındaki dokularda da bulunabilmesine rağmen karaciğerde daha fazla konsantre edildiği için karaciğer hasarının daha spesifik bir göstergesidir.** 2011'de yapılan, yaş ortalaması 10,9 olan 28 obez olgunun incelendiği bir çalışmada ilk defa non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan ve olmayan obez hastalarda endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için AAV yöntemi kullanılmıştır (219). Yağlı karaciğeri olanlarla yağlı karaciğeri olmayan obez hastalar arasında AAV değeri için belirgin farklılık bulunmamıştır. Karaciğer biyopsisi ile basit yağlı karaciğer ve steatohepatit ayırıcısının yapıldığı başka bir çalışmada, steatohepatiti olan hastalarda basit steatoz olan ve sağlıklı olanlara göre endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyona bakıldığında bozulma olduğu görülmüştür (220). Sağlıklı kontrol ve

basit steatoz arasında ise belirgin bir farklılık görülmemiş olup iki grup arasındaki ALT ve GGT değeri de benzer olarak bulunmuştur. Schwimmer ve ark. ise NAYKH için pediyatrik hastalarda basit steatozun ayırımı için en iyi göstergenin GGT olduğunu öne sürmesine rağmen (221), yağlanmanın derecesi biyopsiyle olduğu kadar net şekilde değerlendirilemeyeceği bu nedenle de NAYKH ön tanısı olanların bir kısmının muhtemel basit hepatosteatoz olma ihtimalinden dolayı vasküler fonksiyonlarla arasında fark çıkmadığı düşünülmüştür (219).

Artmış karaciğer yağ içeriği olan çocuklarda proinflatuar durum hs-CRP ve IL-6 artışıyla gösterilebilmektedir. Dolaşımdaki CRP'nin çoğunun kaynağının IL-6 ile indüklenebilir bir yer olan karaciğer olduğu düşünülmektedir (222). IL-6 portal ven sayesinde visseral yağ dokusundan direkt olarak karaciğere ulaşmaktadır. İn vitro çalışmalarda endotel disfonksiyonunda CRP'deki yükselmenin direkt patojenik rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 23).



**Şekil 23.** Sitokinlerin hepatik etkileri ve endotel fonksiyonları ile etkileşimleri

Daha önceki prepubertal obez çocuklarda yapılan çalışmalarda, VKİ'nin insülin sensitivitesiyle yakın korelasyonda olduğu görülmüştür (223,224). Yağın, iskelet kası ve abdominal yağ olarak dağılımındaki farklılık glukoz toleransı normal olan obez çocuk ve adölesanlar arasında insülin rezistansı ve insülin duyarlılık farklılığını oluşturmaktadır (224). **Pubertal dağılıma göre yapılan çalışmalarda gruplar yağ dağılımı ile yakın ilişkisi olan insülin rezistansı açısından daha homojen olabilmektedir.** Selektif lipit dağılımındaki süreçte hormonlarla regüle edilen adipokinler temel önemdedirler (225). Ek olarak azalmış adiponektin konsantrasyonları NAYKH ve aterosklerozun altta yatan başka bir mekanizması olabilmektedir. NAYKH olan çocuk ve erişkinlerde adiponektin düzeyi azlığı abdominal obezite ve ya metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak NAKYH'nın histolojik ciddiyetine bağlı bulunmuştur (226,227). Yağlı karaciğeri olanlarla yağlı karaciğeri olmayan obez hastaların AAV değerleri arasında belirgin farklılığın bulunmadığı bir çalışmada adiponektin seviyeleri arasında da belirgin farklılık olmaması AAV'nin neden benzer çıktığını açıklayabilmektedir (219). Obez çocuklardaki AAV'deki bu bozukluk karaciğer hastalığına bağlı salınan mediyatörler sonucu oluşmuş olabilmektedir. Triglicerit düzeyi normal olan tip 2 DM'li hastalarda ALT, insülin rezistansı ve AAV ile ölçülen endotel fonksiyonları değerlendirildiğinde, endotel fonksiyonlarında ALT ile negatif korelasyon saptanmıştır (228). Genellikle NAYKH asemptomatik olarak karaciğer enzimleri olan ALT ve (karaciğere non spesifik olan) AST'de yükselmeye neden olmasına rağmen (229), yapılan çalışmalarda artmış karaciğer enzimleri, özellikle ALT; obezite (230), insülin rezistansı ve DM ile (231) ilişkili bulunmuştur. Artmış ALT seviyeleri yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilidir ve belki bu yüzden metabolik sendromun bir karakteristiği olarak düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada da ALT'nin prediktif etkisi obezite ve vücut yağ dağılımından bağımsız olarak bulunmuştur (232). Normotrigliseridemik hastalarda yapılan çalışmada da ALT ve insülin sensitivitesi arasındaki ilişki VKİ 'den bağımsız olarak bulunmuştur. Normotrigliseridemik olan tip 2 DM'li hastalardaki (228) endotel disfonksiyonunun altta yatan mekanizma; yağlı karaciğerden kaynaklanan hepatik insülin rezistansı ve glukoz utilizasyonundaki bozukluk nedeniyle serbest yağ asitlerinin dolaşıma verilmesi ve non adipoz dokularda birikmeye başlamasıyla

tetiklenmektedir. Hücre içine giren lipit molekülleri intraselüler uzun zincir açıl ko-A havuzu oluşturmaktadırlar. Bu non-oksidatif metabolik yolları bozarken, toksik metabolitlerin oluşumuna neden olup mitokondriyal disfonksiyon gelişmektedir. Serbest oksijen radikalleri oluşup organ disfonksiyonuna ve apoptoza neden olmaktadır. Bu mekanizmanın önemli etkilerinden biri de vasküler duvarda gerçekleşmektedir. Vasküler duvarda da dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin de etkisiyle oluşan insülin rezistansı nedeniyle insülin aracılı NO üretimi azalmaktadır. Çünkü insülin rezistansı nedeniyle inflamatuvar yollar ve oksidatif stres uyarılmıştır. Tüm bunlar nedeniyle NO'nun biyoyararlılığı azalmakta böylece vasküler endotel antiaterojenik özelliğini yitirip NO bağımlı dilatasyon yani AAV bozulmaktadır (233). Aslında ALT ile AAV arasındaki belirgin ilişki insülin rezistansı ile ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra da değişmemektedir. Bu da ALT ile AAV arasındaki bağlantının sadece insülin rezistansı nedeniyle olmadığı belki de oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı diğer faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Buna örnek olarak yağlı karaciğerin adipokinlerin etkisinin kısıtlanmasına neden olurken CRP gibi endotele zarar verecek inflamatuvar maddelerin ve sitokinlerin salınmasını arttırması verilebilmektedir. **Yağlı karaciğer hastalığı ile olan bu ilişkisi ALT'nin hepatik insülin rezistansı ile olan ilişkisini de sembolize eder.** Bu nedenle yapılan bu çalışma sonucunda ALT'nin yüksek düzeylerinin tip 2 DM gelişme riski ile birlikte olabileceğini düşünülebilir (228). Çalışmamızda ALT düzeyi ve GGT düzeyi obez hastalarda belirgin yüksekti. ALT ile AAV'nin korelasyonunun bulunmasına rağmen ALT ve AST ile insülin direncinin korelasyonunun bulunmaması, AAV'nin özellikle daha hassas olan hepatik insülin direnci ile ilişkisini ortaya çıkarmış olabilir. Genel olarak bakıldığında obez hastalarımızın %51'inde insülin direnci varken, glikoz tolerans bozukluğu ise sadece 3 hastada saptanması bu durumu açıklayabilir.

Ayrıca çocuklarda yapılan çalışmalar olmaması nedeniyle erişkinlerde yapılan ALT'nin özelliklerine ışık tutan bazı çalışmalar mevcuttur. Erişkinlerde ALT ile kardiyovasküler ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite ilişkisini 10 yıllık takiple 1439 olguyu inceleyen bir çalışma yapılmıştır (234). Bu takip çalışmasında ALT ile koroner kalp hastalıkları arasında bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden ve NCEP'in tanımladığı metabolik sendrom kriterlerinden bağımsız olarak belirgin

prospektif ilişki bulunmuştur. Bu nedenle aynı çalışmada ilk defa ALT ile metabolik sendrom kriterlerini de içeren koroner kalp hastalıkları arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra 1998’de yapılan bir başka çalışma da ALT ve tüm nedenli mortalite arasında belirgin ilişki tespit edilememiştir ve bu sonucun nedeni kardiyovasküler hastalık olaylarının sınıflandırılmasındaki değişkenler olarak düşünülmüştür (235). Bruckert ve ark. 8501 hiperlipidemik erişkin hastada yaptıkları çalışmada artmış ALT düzeyi ile artmış kan basıncını, total kolesterol ve trigliserit seviyelerini de içeren koroner kalp hastalıkları risk faktörleri arasında ilişki bulmuştur (236). Daha önce de (228) bahsedildiği gibi ALT ve endotel disfonksiyonu arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Veriler arasındaki bu uyum bize ayarlanmış IR-HOMA; yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş IR-HOMA’ya rağmen ALT ve endotel disfonksiyonu ilişkisi devam ettiğini gösterir. Her ne kadar IR-HOMA tüm vücut insülin sensitivitesinin yerini tutan onaylanmış bir parametre de olsa, hepatik insülin rezistansının spesifik bir belirteci olmayabilir (234). Targher ve ark. ultrason ile NAYKH tanısı olan sağlıklı erkek erişkinlerde, NAYKH olmayanlara göre artmış karotis intima media kalınlığı saptamışlardır (237). Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda ALT’nin NAYKH’in belirteci olarak kullanılması uygun görülmüştür (238, 239). Sonuç olarak ALT’nin koroner kalp hastalıklarının geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden ve metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak prediktör patofizyolojisini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (234). Ayrıca bu görüşleri destekleyen başka bir makalede de (240) düşük dereceli inflamatuvar mekanizmanın NAYKH’in patogeneze dahil olduğunu gösteren CRP seviyeleri ile ALT’nin ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Subklinik ateroskleroz değerlendirmesinde CRP’nin önemine yönelik elimizde kesin sonuçlar mevcut değildir. NHANES taramasında ve ARIC çalışmasında CRP’nin bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine ek bağımsız katkı sağlamadığı saptanmıştır (241,242). “Dallas Heart Study” çalışmasında artmış koroner arter kalsifikasyon skoru olan kişilerde CRP değerlerinde yükselme eğilimi saptanmasına rağmen; bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (243). Bu verilere rağmen glukoz intoleransı olan kişilerde bile CRP değerleri yüksek bulunmaktadır. Preobez veya obez hastalarda artan adipoz dokudan salınan sitokinler nedeniyle oluşan inflamasyon artışı ile hs-CRP düzeyi arasında ilişki bulunmuştur (244). Weiss ve ark. obezite derecesi arttıkça CRP



düzeyinde artma olduğunu göstermişlerdir (245). Aeberli ve ark. 6–14 yaş arası normal ağırlıkta, aşırı kilolu ve obez çocuklarda yaptıkları kesitsel çalışma sonucunda, adipositenin artışı ile serum CRP konsantrasyonunda istatistiksel açıdan önemli derecede artış gözlemişlerdir (246). NHANES III verileri göz önüne alındığında, fazla tartılı ve obez grup arasında CRP düzeyinin artma ihtimalinin 2 kat daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (187). CRP'nin erken ateroskleroz ile olan ilişkisini destekleyen 10 yaşındaki 79 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada hafif CRP yüksekliği ile bozulmuş AAV değerleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. CRP'si yüksek olan grubun VKİ'sinde anlamlı yükseklik varken lipit panelinde farklılık saptanmamıştır (247). Bizim çalışmamızda hs-CRP ortalama değerleri normal grup için 1,288 + 2,22 mg/L, obez grup için 3,34+ 3,408 mg/L saptanmıştır. Hs-CRP ortalama değerleri obez olan grupta normal sınırların üstünde değerlere ulaşmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştı. Hs-CRP değerleri ile; IR-HOMA'yı ve ya AAV'yi de içeren diğer parametreler arasında korelasyon saptanmamıştı.

Endotel disfonksiyonuna yol açtığı düşünülen ve çalışmalarla saptanan bir diğer molekül de ürik asittir (248). Allopürinol verilen diyabetik ve kalp yetmezlikli erişkin hasta gruplarında serum ürik asit düzeyine bakılmaksızın endotel disfonksiyonunun düzeldiği görülmüş, bu durum araştırmacılar tarafından ksantin oksidaz inhibisyonunun oksidatif stresi azaltmasına bağlanmıştır (249,250). Rat deneylerinde ürikaz inhibitörü verilerek hiperürisemi sağlanan hayvanlarda hiperüriseminin NO üretimini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (251). Masahiko ve ark. 2005'te kardiyovasküler hastalığı olmayan hiperürisemik hastaların endotel fonksiyonlarının kontrol grubuna göre bozulmuş olduğunu yayınlamıştır (252). 46 hiperürisemik hastada yapılan AAV ve endotelden bağımsız nitrogliserin bağımlı vazodilatasyon yapılmış ve 46 sağlıklı hasta ile karşılaştırılmıştır. Hiperürisemisi olan grupta VKİ de anlamlı yüksekken, lipit profilinden sadece TG yüksek saptanmış ve kreatinin, CRP anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiperürisemik grupta (%4,4) sağlıklı gruba göre (%7,1) AAV anlamlı düşük bulunmuştur. Multivaryant regresyon analizine göre de hiperürisemi ve VKİ, düşük AAV değerlerinin bağımsız tanımlayıcıları olarak bulunmuştur (253). Artmış kardiyovasküler risk faktörü olan hiperürisemik hastalarda AAV bozuk olarak bulunmuştur ve allopürinol tedavisi ile 3 ayın sonunda hiperürisemik olanlarda AAV

artarken, sağlıklı gönüllülerde AAV'de herhangi bir değişim gözlenmemiştir (254). Ayrıca populasyon tabanlı çalışmalarda ürik asit, CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile de AAV ilişkili bulunmuştur (255). Bu sonuçlar göstermektedir ki ürik asit düzeyinin azalması endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozun patogenezinde öncü rol oynayan vasküler inflamasyon reaksiyonunu azaltabilir (256). Birçok çalışmada ürik asit ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu doğrulansa da ürik asit seviyelerinin kardiyovasküler hastalık için bağımlı mı bağımsız mı bir değişken olduğu halen tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni olarak hiperürisemisi olan hastalara genellikle farklı komorbiditelerin (tansiyon, obezite, glukoz intoleransı, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği) eşlik etmesi düşünülmektedir (257). Bu yüksek serum trigliseridi ve ALT ile olan ilişkisini de açıklayabilir (253). Bizim çalışmamız da doğrulamaktadır ki hiperürisemi genellikle obez hastalarda hatta çalışmamızda olduğu gibi çocukluk çağı obezitesinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Ayrıca ürik asit düzeyinin AAV ile ilişkisi çalışmamızda bulunmasına rağmen diğer parametreler ekarte edildikten sonra korelasyonunun kalmaması ürik asitin AAV'ye etkisinin daha önce belirtildiği gibi eşlik eden patolojilere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Obez ve normal grup arasında lipit anormallikleri olmasına rağmen AAV'yi lipit parametrelerinden hiçbiri etkilemezken sadece bel çevresi ve ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Çalışma grubumuzda bel kalça oranı obez grupta daha fazlaydı. Bu veriler tanısı kolay olan abdominal obezitenin endotel fonksiyonlarını yansıttığını düşündürmektedir. Özellikle obez hastalarda bel/kalça oranının ve VKİ'nin artması kan basıncı artışı ile literatüre uygun olarak korelasyon gösterdi (69, 97).

Bradon ve Zack (258,259), obez erişkinlerin %21,4'ünün, obez adölesanların %30-64'ünün 11 yaşından önce obez olduklarını göstermişlerdir. Ülkemizde anket olarak yapılan bir araştırmada obez kadınların %33.1'inin 11 yaşından önce obez oldukları ileri sürülmüştür (260). Bizim çalışmamız ise obez olguların %90,5'inin 11 yaşından önce obezite ile karşılaştığını görülmektedir. Çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönemdeki kilodan bağımsız şekilde erişkin kardiyovasküler sağlığı üzerine zararlı etkilere neden olmaktadır (261).

Çalışmamız obez olan hastalarda endotelde fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Bu nedenle olası komplikasyonların temellerinin obez hastalarda çocukluk döneminde başladığını desteklemektedir. Ayrıca obezite grubun normal gruba göre insülin direnci, hiperlipidemi, tansiyon ve bel çevresi anne sütü alımı arasında da farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda AAV'yi etkileyen parametreler VKİ, cinsiyet, bel/kalça oranı, AST, ALT, Ca, GGT, ürik asit olmasına rağmen parsiyel korelasyon analizinde VKİ, ALT, bel/kalça oranı ile sadece ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda ALT'nin obez ve obez olmayan çocuklarda endotel fonksiyonları açısından prediktör değerinin saptanmasını sağlaması nedeniyle de endotel fonksiyonlarını değerlendirmeye farklı bir bakış açısı ve ışık tutmuştur. Bu da obezitenin endotel disfonksiyonunda başlıca rol oynayan faktör olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon etyopatogenezinde yer alan faktörlerden birisinin de endotel cevap bozukluğu olması nedeniyle çocukluk çağı obezitesinin hipertansiyon için de risk oluşturduğu söylenebilir.

Sonuç olarak ileri yaşlarda obezitenin komplikasyonlarından ve eşlik eden komorbiditelerinden korunmak için başta komorbid hastalıkların iyi kontrol altına alınması olmak üzere risk faktörlerinin azaltılmasının çok önemli olduğu açıktır. Ortaya çıkan endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun başlangıcı olarak kabul edilebilmektedir. Bu bulgular doğrultusunda, riskli grupları önceden belirleyerek yakın takip ile obezite gelişimini önlemek ve erişkin dönemde obeziteye bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmak hedeflenmiştir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 95$  percentil olan 59 çocuktan oluşan yaş ortalaması  $12 \pm 2,8$  yıl olan obez grup (grup 1) ve VKİ'i 25-84 percentil arası, yaş ortalaması  $11,4 \pm 2,9$  yıl olan sağlıklı 45 çocuktan oluşan kontrol grubu (grup 2) olmak üzere 104 olgudan oluşan iki grup dahil edildi. Cinsiyet oranları grup 1'de E/K:20/39 ve grup 2'de E/K:14/31 idi. Grup 1'deki olguların %32,3'ü grup 2'deki olguların %47,6'sı prepubertaldi.
2. Endotel fonksiyonlarını değerlendirmeyi sağlayan akım aracılı vazodilatasyon değeri (AAV) obez grupta normal kilodaki gruptan anlamlı olarak düşük bulundu.
3. Cinsiyetlere göre AAV incelendiğinde, obez kız ve erkeklerde benzer değerlerdeyken sağlıklı grupta kızlarda daha yüksek olarak bulundu.
4. İki grup arasında AAV'nin yaşla korelasyonunun olmadığı görüldü.
5. Kemik yaşının iki grupta farklı olması nedeniyle kemik yaşları ile de korelasyonu değerlendirildi ve kemik yaşının da AAV'yi etkilemediği görüldü.
6. Obez grupta bel ve kalça çevresi belirgin yüksekti. Bel kalça oranı arasında da gruplar arası anlamlı fark varken bel kalça oranının diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Bel/kalça oranının AAV ile de negatif korelasyonu olduğu saptandı.
7. Obez grupta kan basıncı daha yüksekti ve %25,4'ünde hipertansiyon saptandı. VKİ fazlalığı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği arasında pozitif korelasyon mevcuttu. AAV'nin sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkisinin olmadığı görüldü.
8. Obezitenin çok daha erken dönemlerde başladığını ve bunun vasküler komplikasyonlara da erken dönemde yol açma ihtimalini değerlendirdiğimizde; obez grupta obezitenin ortalama 7,9 yaşta başladığı ve AAV  $\leq$  %7 olanların %80,6'sında obezitenin 11 yaşından önce başladığı bulundu. AAV değeri en düşük olan ( $<$ %1,8) 4 olgunun ortalama yaşları  $10,8 \pm 0,8$  idi.

10. Anne kilosu ile çocuk kilosu arasında önemli derecede korelasyon saptandı. Ailede obezite öyküsü olmasının çocuklardaki obezite varlığı ile belirgin şekilde ilişkili olduğu ve ailede obezite öyküsü ile AAV arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki olduğu görüldü.
11. Anne sütünün obeziteden koruyucu olduğu ve D vitamini profilaksisinin, ek gıda almaya başlama zamanının, doğum kilosunun obeziteyi etkilemediği ve bu faktörlerin de AAV üzerine etkisi olmadığı görüldü.
12. Obez çocukların daha sık beslendiği ve daha az egzersiz yaptığı görülürken bunların AAV üzerine belirgin etkisinin olmadığı görüldü.
13. Biyokimyasal ve hormonal parametreler her iki grupta değerlendirildi. Obez olgularda belirgin glikoz metabolizma bozukluğu saptandı ve açlık kan şekeri, tokluk insülin ve insülin direnci belirgin yüksekti. Çalışmamızda morbid obez olan 35 olgudan 3'ünde (%8,5) bozulmuş glikoz toleransı ve 2'si aynı olgu olmak üzere 3 (%8,5) obez olguda bozulmuş açlık glukozu saptanmıştır. Her ne kadar AAV ile glikoz metabolizması arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olsa da AAV değeri %1,01 ile en düşük olan, bozulmuş glikoz toleransı olan 9,9 yaşındaki olgumuzdur. Ayrıca pubertal durum göz önüne alınarak değerlendirilen bazal insülin düzeyi yüksek olan 7 olgunun AAV ortalaması  $4,95 \pm 3$  olarak genel ortalamanın belirgin altında bulundu.
14. Obez grupta beyaz küre, potasyum, ürik asit, GGT, CRP, HDL, VLDL, trigliserit DHEA-S değerlerinde anlamlı yükseklik vardı.
15. Değerlendirilen parametreler içinde grup 1'de AAV ile ürik asit, AST, ALT, GGT düzeyleri arasında negatif ve Ca ile pozitif korelasyon bulunurken kısmi korelasyon analizinde ALT haricindekilerin istatistiksel anlamlılığını kaybettiği izlendi. AAV ile sadece ALT arasında anlamlı korelasyon görüldü.
16. Endotel fonksiyonlarını etkileyen anlamlı parametrelerin VKİ, bel kalça oranı, ALT düzeyi olduğu görüldü.

## 7. ÖZET

### Çocuk ve Adölesan Obez Olgularda Endotel Fonksiyonunun İrdelenmesi

#### GİRİŞ

Günümüzde giderek artan ve artmış yağ kitlesi olarak tanımlanan obezite çocuk ve adölesan dönemde tüm sistemleri etkilemeye başlasa da obezitenin en önemli morbidite ve mortalite sebebi kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileridir. Araştırmalar obezitede gelişen kardiyovasküler sistem bozukluğunda endotel fonksiyon bozukluğunu ve ateroskleroza işaret etmektedir. Çocukluk çağında bu konuda yapılmış çalışmalar son derece kısıtlı ve sonuçları çelişkilidir. Bu amaçla çalışmamızda çocuk ve adölesanlarda obez ve sağlıklı olgularda endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla akım aracılı vazodilatasyon (AAV) yöntemini uygulandı. Ayrıca sağlıklı ve obez olguların epidemiyolojik, biyokimyasal, hormonal ve klinik özelliklerinin AAV'ye olan etkileri araştırıldı.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran 104 olgu alındı. Çalışma popülasyonu iki gruptan oluşturuldu. 59 çocuktan oluşan obez grup (grup 1), vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 95$  persentil, yaş ortalaması  $12 \pm 2,8$  yıl olan olgulardan oluşmaktaydı. 45 çocuktan oluşan kontrol grubu (grup 2) ise VKİ'yi 25-84 persentil arası, yaş ortalaması  $11,4 \pm 2,9$  yıl olan sağlıklı olgulardan oluşmaktaydı. Olgulardan ayrıntılı öykü ve epidemiyolojik verileri (doğum ağırlığı, beslenme, aktivite, ebeveyn obezitesi) toplandı. Olgular spor aktivitelerine göre üç gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksleri, vücut ağırlığı (kg)/ boy<sup>2</sup> (m) formülüne göre hesaplandı. VKİ değerleri aynı yaşa ve cinsiyete göre Türk standartları için hazırlanan kartlar kullanılarak değerlendirildi. 95 persentil ve üzerindeki değerler obezite, 97 persentil ve üzerindeki değerler morbid obezite olarak kabul edildi. Ebeveyn değerlendirilmesinde VKİ düzeyleri 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar fazla kilolu, 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri olanlar obez olarak kabul edildi. Olguların pubertal gelişimi, Tanner Pubertal Gelişim Evresi'ne göre belirlendi. Olguların bel kalça çevreleri standart elastik

olmayan bir mezura ile ölçüldü. Kan basıncı civalı sfigomanometre ile uygun boyuttaki manşon ile “National High Blood Pressure Education Program Working Group” kriterleri ile değerlendirildi.

Hastaların venöz kan örnekleri sabah 08:00-09:00 saatleri arasında en az 8 saat açlığı takiben alındı. Örneklerden tam kan sayımı, biyokimya (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, lipitler, hsCRP) Roche Cobas İntegra 800 ile, hormon tetkikleri (tiroid fonksiyon testleri, diurnal kortizol, ACTH, 17 OHP, prolaktin, DHEA-S) Roche Elecsys 2010 cihazında ECLIA yöntemi ile hastanemiz laboratuvarında çalışıldı. Obez olgulara 1.75 gr/kg (maksimum 75 gr) dozunda oral glukoz verilerek oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Açlık kan şekerinin 100 mg/dl'nin üzerinde olması bozulmuş açlık glikozu ve OGTT'nin 2. saatinde kan glukozunun 140 mg/dl'den fazla olması bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirildi. IR-HOMA değerinin prepubertal>2,5 ve pubertal>4 olması insülin direnci olarak tanımlandı. Kemik yaşı ölçümü için olguların sol el bilek grafileri çekilerek kemik yaşları Greulich ve Pyle tarafından oluşturulan atlası göre değerlendirildi. Tüm olguların endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için AAV yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde brakial arterleri GE voluson ultrason sistemi kullanarak SPG 12 MHz yüzeysel probu ile değerlendirildi. AAV değeri bazal damar çapına göre % (yüzde) artış olarak kabul edildi. Karşılaştırmaları yaparken ortalama değer olan %7 sınır olarak alındı.

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p=0,05 olarak belirlendi.

## **BULGULAR**

Grup 1'de erkek kız oranı 20/39 ve grup 2'de 14/31 idi. Grup 1'deki olguların %32,3'ü grup 2'deki olguların %47,6'sı prepubertaldi. Grup 1'de bel kalça oranı (0,86±0,05), grup 2'den (0,80±0,07) belirgin yüksekti. Grup 1 ve 2 arasında doğum kilosu, D vitamini kullanım süresi, ek gıdaya başlama dönemi arasında fark yokken grup 1'in anne sütü alım süresi (10,6±7,8 ay) grup 2'ye göre (14 ±7,4 ay) anlamlı kısaydı. Grup 1'deki annelerin VKİ'i grup 2'den anlamlı fazlaydı (27,5± 4,8 kg/m<sup>2</sup> ve 24,3 ±3,2 kg/m<sup>2</sup>). Grup 1'de CRP, ürik asit ve GGT düzeyi grup 2'den daha yüksekti (sırasıyla 3,3± 3,4 mg/l ve 1,3 ± 2,2 mg/l, 5,3±1,2 mg/dl ve 4,2±1 mg/dl, 19,7±9,9 U/l

ve  $10,9 \pm 4,8$  U/l). Grup 1’de IR-HOMA ortalaması  $4 \pm 2,9$  ve grup 2’de  $1,9 \pm 0,8$  idi ve obez olguların %51’inde insülin direnci tespit edildi. Grup 1’de %38,5 olguda dislipidemi vardı. Grup 1’de HDL  $48,6 \pm 11,3$  mg/dl ve  $56,5 \pm 15$  mg/dl ile grup 2’den anlamlı düşükken, trigliserit  $104,4 \pm 45,6$  mg/dl ve  $76,4 \pm 32,9$  mg/dl, VLDL  $21,6 \pm 11,5$  mg/dl ve  $15,6 \pm 6,4$  mg/dl ile grup 2’den anlamlı derecede yüksekti. Grup 1’de sistolik ve diyastolik kan basınçları  $117 \pm 12,2$  mmHg ve  $73,7 \pm 9,4$  mmHg iken grup 2’de  $107,5 \pm 9,1$  mmHg ve  $68,2 \pm 7,1$  mmHg ile anlamlı şekilde yüksekti ve grup 1’deki %25 olguda hipertansiyon tespit edildi. Grup 1’de ve grup 2’de AAV’nin sırasıyla minimum değeri %1,01 ve %3,1 iken maksimum değeri %9,7 ve %15, ortalama değerleri ise  $5 \pm 2,3$  ve  $8,1 \pm 3,5$  ile anlamlı derecede farklıydı. Doğum kilosu, anne sütü alma süresi, egzersiz ile AAV arasındaki ilişki iki grupta da görülmedi. AAV ile VKİ arasında negatif korelasyon bulundu ( $p < 0,01$  ve  $r = -0,402$ ). AAV ile anne VKİ’i arasında ( $p = 0,017$ ,  $r = -0,305$ ) ve ailede obez kişi varlığı arasında ( $p = 0,021$ ,  $r = -0,413$ ) ilişki saptandı. AAV’nin bel/kalça oranı ile anlamlı negatif korelasyona sahip olduğu görüldü ( $p = 0,003$ ,  $r = -0,421$ ). AAV’nin epidemiyolojik özelliklerle anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü. İki grup biyokimyasal ve hormonal özellikleri açısından değerlendirildiğinde grup 1’de AAV ile ürik asit arasında zayıf negatif, ALT ile güçlü negatif korelasyon saptandı.

## SONUÇ

Çalışmamızda vardığımız ana sonuç obeziteye bağlı endotel fonksiyon bozukluğunun daha çocukluk çağından itibaren ortaya çıkmasıdır. Bel kalça oranının artması ve ailede obezite öyküsü bulunması, ebeveyn obezitesi AAV’yi olumsuz etkileyen en önemli parametreler olarak saptandı. Ayrıca çalışmamızda literatürden farklı olarak obez çocuklarda hepatosteatoz göstergesi olan GGT düzeyi ile endotel fonksiyonları arasında ilişkili bulunurken AAV ile ALT’nin VKİ’den bağımsız olarak yakın ilişki gösterdiği de saptanmıştır. Böylece ALT, endotel fonksiyonlarını değerlendirmede prediktör değere sahip olabilme olasılığı ile farklı bir bakış açısı oluşturmuş ve endotel disfonksiyonuna neden olan risk faktörlerinin incelenmesine ışık tutmuştur. Bu nedenle obez çocuklarda karaciğer fonksiyon testleri mutlaka bakılmalı ve sadece hepatosteatozun değerlendirilmesi için değil aynı zamanda olası kardiyovasküler komplikasyonların erken belirteci olarak da düşünülmesi önerilebilir.



Vurgulanması gereken bir diğer konu da çocukluk çağında ALT düzeyinin sadece obezlerde değil obez olmayanlarda da erken kardiyovasküler risk belirteci olabildiğinin gösterilmesi olmuştur. Özetle; çocukluktan itibaren başlayan obezite endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu nedenle öncü belirteçlerin erken dönemde tanınmasının hem gereken önlemlerin alınmasında hem de adult hayata yansıyabilecek kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde büyük yarar sağlayabileceği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı obezitesi, endotel fonksiyonu, ALT**

## **8. SUMMARY**

### **Evaluation Of Endothelial Function in Obese Children And Adolescence**

#### **INTRODUCTION**

Obesity defined as increased fatty mass is progressively rising in recently, even though its affects begins to all systems in childhood and adolescence periods, the most important morbidity and mortality reason of obesity is its effects on the cardiovascular system. Researches point out endothelial dysfunction and atherosclerosis as the reason of the cardiovascular system disease in obesity. The studies conducted on childhood period related to this subject are highly limited and the results of these are also controversial. Therefore in our study the effects of obesity on endothelial functions in children and adolescents was assessed by flow mediated dilation (FMD) method. In addition to that, effects of epidemiological, biochemical, hormonal and clinical features of cases to FMD were investigated.

#### **MATERIAL and METHOD**

A total number of 104 cases were coverde in this study, conducted in Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology. Study population consisted of two groups. Obese group (group 1) was consisted of 59 children whose body mass index (BMI) was  $\geq 95^{\text{th}}$  percentile and mean age was  $12 \pm 2.8$  years old. The control group (group 2) consisted of 45 children whose body mass index (BMI) was between  $25^{\text{th}}$  - $84^{\text{th}}$  percentil and mean age was  $11.4 \pm 2.9$  years old. The detailed individual history and epidemiological data (birth weight, nutrition, activity, parent obesity) were reviewed from the cases. The population classified three groups according to sport activities. The body mass indexes were calculated by formula of body weight (kg) / length<sup>2</sup> (m). BMI values was evaluated by using the cards prepared for Turkish standards according to the same age and gender.  $95^{\text{th}}$  percentile and higher values were

accepted as obesity and 97<sup>th</sup> percentile and higher values were accepted as morbid obesity. Additionally, BMI of children's parents between 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> were classified as overweight and 30 kg/m<sup>2</sup> and higher values were classified as obese. The pubertal maturation of the cases were determined according to Tanner Pubertal Maturation Stage. The waist and hip circumferences of the cases were measured with a standard nonelastic tape measure. The blood pressure was measured with a mercury sphygmomanometer with utilizing the proper size cuff in compliance with the criterion used by the “National High Blood Pressure Education Program Working Group”.

The venous blood samples of the cases were collected at 08:00 – 09:00 in the morning following at least 8 hours of fasting. The complete blood count and biochemistry tests (renal and liver function tests, electrolytes, lipids, hsCRP) of the cases were analysed with biochemistry Roche Cobas Integra 800 and hormon assays of the cases (thyroid function tests, diurnal cortisol, ACTH, 17 OHP, prolactin, DHEA-S) were analysed by ECLIA method on Roche Elecsys 2010 device in the laboratory of our hospital. Oral glucose tolerance test (OGTT) was applied with administrating 1.75 gr/kg (Maximum 75 gr) glucose orally to the obese cases. The fasting blood glucose higher than 100 mg/dl was defined as the impaired fasting glucose and the 2<sup>nd</sup> hour blood glucose of OGTT higher than 140 mg/dL was defined as the impaired glucose tolerance. IR-HOMA values >2.5 in prepubertal and >4 in pubertal were defined as the insulin resistance. Bone ages of cases were evaluated with left hand wrist x-ray by using Greulich and Pyle Bone Age Atlas. Flow mediated dilation (FMD) was used to assess the endothelial functions of all cases. The brachial artery was evaluated with SPG 12 MHz surface probes by using GE voluson ultrasound system in this method. FMD was expresses as percent (%) increase according to the basal vein dimension. 7% mean value was taken as the limit in the comparisons.

SPSS for Windows version 15.0 programme was used in the statistical analysis. The level of significance was determined as p=0.05.

## **FINDINGS**

The ratio of male and female was 20/39 in group 1 and 14/31 in group 2. 32.3% of the cases in group 1 and 47.6% of the cases in group 2 were prepubertal. The waist and hip circumferences ratio of the group 1 (0.86±0.05) was significantly higher than

group 2 ( $0.80 \pm 0.07$ ). While there was no difference between groups 1 and 2 in terms of the birth weight, using duration period of vitamin D and beginning time to additional nutrition, breastfeeding duration of group 1 ( $10.6 \pm 7.8$  months) was significantly shorter than group 2 ( $14 \pm 7.4$  months). BMIs of the mothers in group 1 were statistically higher than the mothers in group 2 ( $27.5 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> and  $24.3 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup> respectively). The levels of CRP, uric acid and GGT level were higher than group 2 ( $3.3 \pm 3.4$  mg/l and  $1.3 \pm 2.2$  mg/l,  $5.3 \pm 1.2$  mg/dl and  $4.2 \pm 1$  mg/dl,  $19.7 \pm 9.9$  U/l and  $10.9 \pm 4.8$  U/l respectively). The mean of IR-HOMA was  $4 \pm 2.9$  in group 1 and  $1.9 \pm 0.8$  in group 2 and there was the insulin resistance in 51% of the obese cases.

The dyslipidemia was diagnosed in 38.5% of the cases in group 1. HDL was significantly low in group 1 than group 2 ( $48.6 \pm 11.3$  mg/dl,  $56.5 \pm 15$  mg/dl respectively) and the triglyceride and VLDL rates were significantly high in group 1 than group 2 ( $104.4 \pm 45.6$  mg/dL,  $76.4 \pm 32.9$  mg/dL and  $21.6 \pm 11.5$  mg/dL,  $15.6 \pm 6.4$  mg/dL respectively). The systolic and diastolic blood pressures in group 1 ( $117 \pm 12.2$  mmHg and  $73.7 \pm 9.4$  mmHg respectively) were significantly higher than in group 2 ( $107.5 \pm 9.1$  mmHg and  $68.2 \pm 7.1$  mmHg respectively). Hypertension was determined in 25% of the cases included in group 1.

The minimum values of FMD in groups 1 and 2 were 1.01% and 3.1% respectively. The maximum values of FMD in groups 1 and 2 were 9.7% and 15% respectively. The mean values of FMD was  $5 \pm 2.3$  in group 1 and  $8.1 \pm 3.5$  in group 2. Compared with group 2, group 1 demonstrated significantly impaired FMD. There was no association between FMD and the birth weight, breastfeeding duration, physical exercises in two groups. A negative correlation was found between FMD and BMI ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.402$ ). The correlation was determined between FMD and BMI of the mother ( $p = 0.017$ ,  $r = -0.305$ ) and the presence of obese individuals in the family ( $p = 0.021$ ,  $r = -0.413$ ). It was found that a significant negative correlation between FMD and waist-hip circumference ratio ( $p = 0.003$ ,  $r = -0.421$ ).

There was no significant correlation between FMD and epidemiological characteristics. When each groups were assessed in terms of biochemical and hormonal characteristics, there was low negative correlation between FMD and uric acid level and strong negative correlation between FMD and ALT level were determined in group 1.

## CONCLUSION

The main conclusion of our study is, obesity-related endothelial dysfunction also arises in childhood. The rising sizes of the waist and hip circumferences, positive family history for obesity and obesity of the parents were determined as the most important parameters negative affecting FMD. Unlike the literature, the association between endothelial dysfunction and GGT level the indicator of the hepatosteatosis in obese children was also found as well as FMD and ALT have also a close association independent from BMI in this study. Thus, a different point of view was formed since ALT may possibly have a predictor value in the assessment of the endothelial functions and it is also found as a highlighted risk factors for the endothelial dysfunction in this study. Because of this reason, it can be recommended that when the liver function tests carry out in obese children it does not show only hepatosteatosis but also can be used as an early indicator of the cardiovascular complications of obesity. Another important subject to be emphasize that the ALT level in the childhood period may be an early cardiovascular risk indicator in both obese and nonobese children.

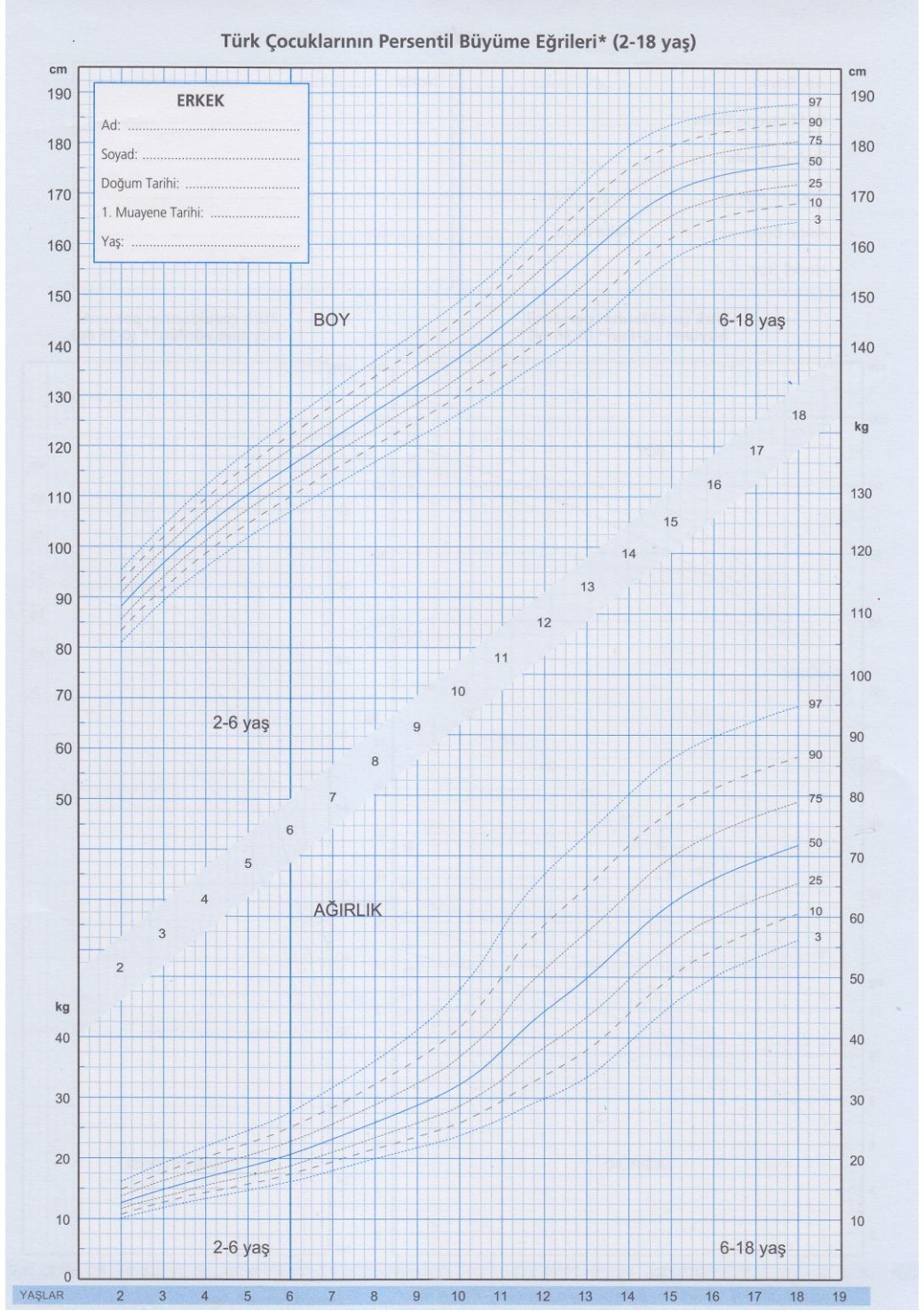
In summary, our study showed that the obesity begins in the childhood period may cause to the endothelial dysfunction. For this reason, according to our opinion, recognition prior indicators of endothelial dysfunction in early time may be helpful both to take the precautions required and to prevent cardiovascular complications in childhood and influences to the adult period.

**Key words: Childhood obesity, endothelial function, ALT**

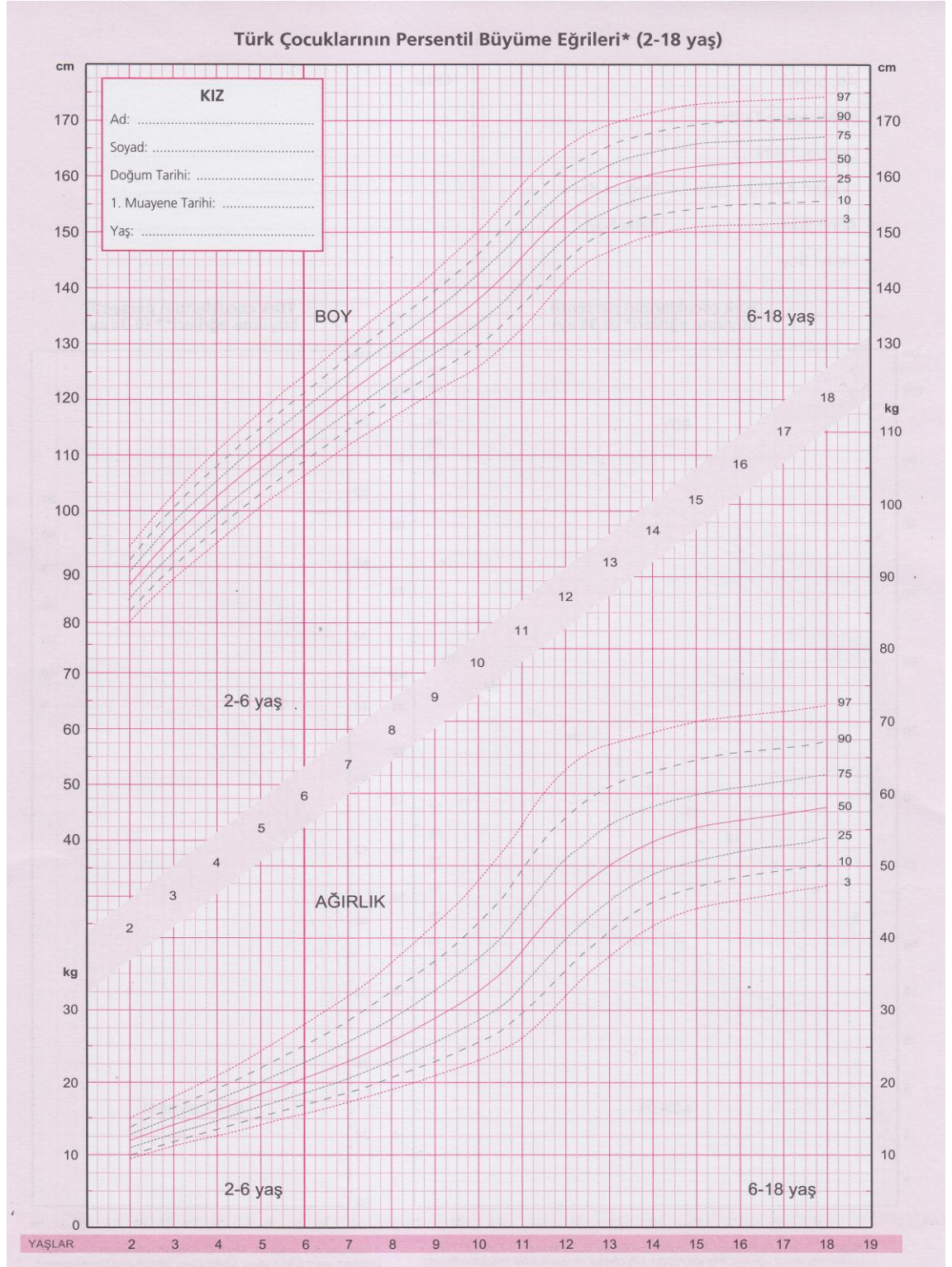


## 9. EKLER

**Ek 1. Türk erkek çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri (68)**

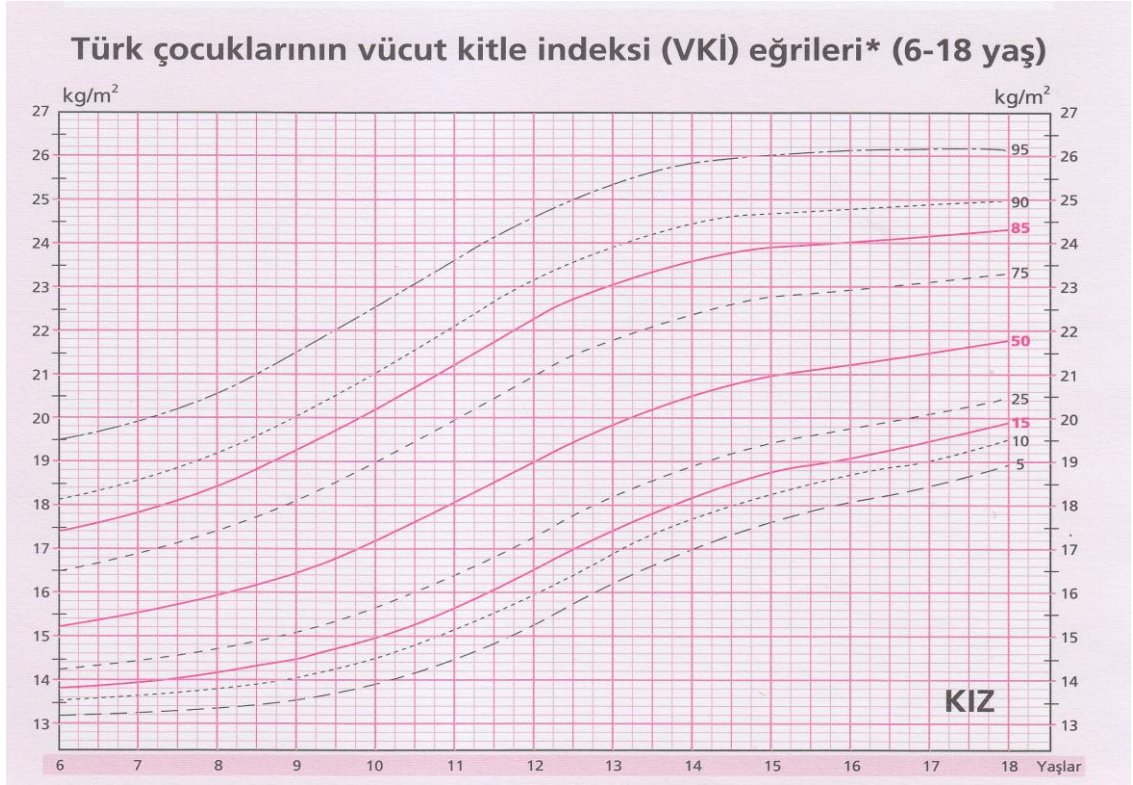


## Ek 2. Türk kız çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri (68)

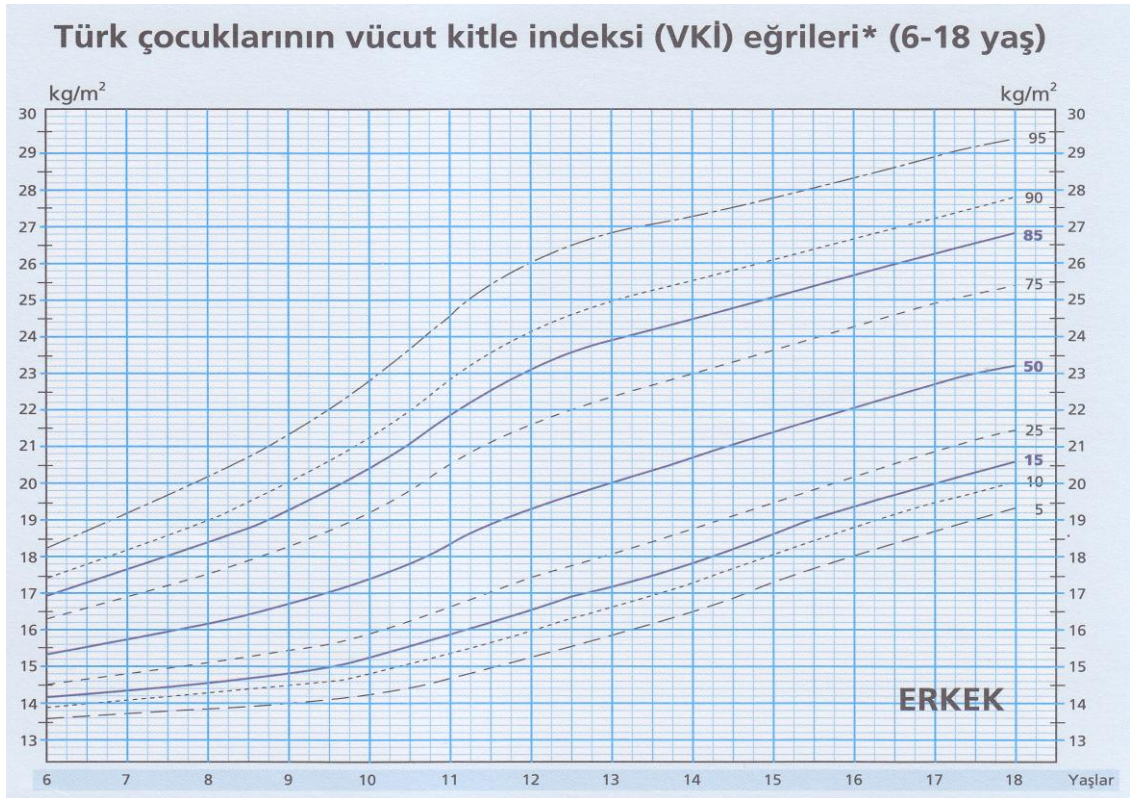




Ek 3. Türk kız çocukların VKİ persentil eğrileri (68)



Ek 4. Türk erkek çocukların VKİ persentil eğrileri (68)



**Ek 5. Türk kız çocukları için 7–17 yaşları arasında bel çevresi ölçümünün (cm) persentil değerleri**

Yaş	3p	5p	10p	25p	50p	75p	85p	90p	95p	97p
7	45.6	46.5	47.9	50.3	53.3	56.7	58.7	60.1	62.3	63.8
8	46.5	47.5	48.9	51.5	54.7	58.4	60.5	61.9	64.4	65.9
9	47.7	48.7	50.2	52.9	56.4	60.2	62.5	64.1	66.6	68.4
10	49.2	50.2	51.8	54.6	58.2	62.2	64.6	66.3	69.0	70.9
11	50.8	51.8	53.4	56.3	59.9	64.1	66.6	68.4	71.2	73.1
12	52.4	53.4	55.0	58.0	61.7	65.9	68.5	70.3	73.2	75.2
13	54.1	55.1	56.7	59.7	63.4	67.6	70.1	71.9	74.9	76.9
14	55.6	56.6	58.2	61.1	64.7	68.9	71.5	73.3	76.3	78.4
15	56.7	57.7	59.2	62.7	65.7	69.8	72.3	74.1	77.1	79.2
16	57.5	58.4	59.9	62.7	66.2	70.2	72.7	74.5	77.4	79.5
17	58.1	59.0	60.5	63.2	66.5	70.5	72.9	74.7	77.6	79.6

**Ek 6. Türk erkek çocukları için 7–17 yaşları arasında bel çevresi ölçümünün (cm) percentil değerleri**

Yaş	3p	5p	10p	25p	50p	75p	85p	90p	95p	97p
7	46.0	46.9	48.4	50.9	54.2	57.7	59.8	61.3	63.7	65.3
8	47.6	48.5	50.1	52.9	56.4	60.4	62.7	64.4	67.1	68.9
9	49.0	50.0	51.7	54.7	58.5	62.8	65.5	67.3	70.3	72.5
10	50.4	51.5	53.2	56.4	60.5	65.1	67.9	69.9	73.2	75.5
11	51.9	53.0	54.9	58.3	62.5	67.4	70.3	72.5	75.9	78.3
12	53.6	54.7	56.7	60.2	64.6	69.7	72.7	74.9	78.5	80.9
13	55.3	56.6	58.6	62.3	66.8	72.0	75.1	77.3	80.8	83.2
14	57.1	58.4	60.5	64.3	68.9	74.1	77.2	79.5	82.9	85.3
15	58.5	59.9	62.0	65.9	70.6	75.8	78.9	81.1	84.5	86.8
16	59.7	61.0	63.2	67.1	71.8	77.1	80.1	82.3	85.6	87.9
17	60.8	62.2	64.3	68.3	73.0	78.2	81.3	83.4	86.7	88.9

## Ek 7. Olguların değerlendirme formu

### ÇOCUK VE ADÖLESAN OBEZ OLGULARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Hasta Adı-Soyadı

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Desimal Yaş:

Kemik Yaşı:

Anne Yaşı-Sağlık Durumu, VKİ:

Baba Yaşı-Sağlık Durumu, VKİ:

Kardeşleri:

Başvuru Şikayeti:

Başvuru Kilosu ve Persentili:

Boyu ve Persentil:

VKİ ve Persentili:

Bel Çevresi: Bel/Kalça Oranı:

ÖZGEÇMİŞİ:

Prenatal: GDM: Preeklampsi: İlaç Kullanımı: X Ray:

Natal: Doğum Kilosu:

Post Natal: Anne Sütü Alma Süresi: Hızlı Kilo Alma:

Vitamin Kullanımı: Eşlik Eden Hastalığı:

Sürekli Kullandığı İlaç:

Beslenme:

Egzersiz:

SOYGEÇMİŞ:

Kalıtsal Hastalık: DM: Obezite:

FİZİK MUAYENE: TA:

EK PATOLOJİ:

LABORATUVAR DEĞERLERİ:

HEMOGRAM:

Hb:

Wbc:

Plt:

BİYOKİMYA:

BUN:

Kreatinin:

Ürik asit:

CRP:

Na:

K:

Cl:

Ca:

AST:

ALT:

GGT:

Total protein:

Albümin:

LİPİTLER:

Total kolesterol:

HDL:

LDL:

VLDL:

TG:

GLUKOZ METABOLİZMASI:

AKŞ:

Açlık İnsülini:

Tokluk KŞ:

Tokluk İnsülini:

OGTT: 0.dk: 120.dk:

IR-HOMA İndeksi:

FGIR İndeksi:

QUICKL İndeksi:

HORMONAL DEĞERLENDİRME:

TSH:

sT4:

sT3:

anti TG:

anti TPO:

Kortizol: sabah:

akşam:

ACTH:

DHEA-SO4:

Prolaktin:

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

AKIM ARACILI VAZODİLATASYON: (%)

**Ek 8. Kontrol olguların antropometrik özellikleri-1 (KY: kemik yaşı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı)**

Hasta adı	K/E	Yaş	K.Y.	VKİ	VKİ p.	puberte	B/K Oranı	SKB	DKB
HS	K	16,5	-	19,5	25	5	0,80	100	60
B İÇ	K	11	8,5	19	75-85	2	0,79	110	55
İS	K	8,7	8	17	75-85	1	0,77	95	55
İT	K	8,5	11	16	25-50	1	-	-	-
LDK	E	12,7	13	22	75-85	1	0,98	105	65
KMD	E	13,5	14	23	75	2	0,9	110	60
KT	K	13,3	13	19	5_10	3	0,7	100	65
MK	K	16	-	20	25-50	5	0,68	100	80
MŞ	K	7,9	8	16	15-25	2	0,63	105	60
NK	K	7	7	15	25-50	1	0,82	100	60
ÖS	E	12,9	-	18	25-50	3	0,83	125	65
RD	E	8	-	16	15	1	0,8	110	65
RC	K	12	12	20	50-75	2	0,82	100	65
RFB	K	14,5	15	22	50-75	3	-	-	-
RK	K	17	17	21	25-50	5	0,76	120	65
SS	K	9	10,5	18	50-75	1	0,8	110	70
TK	E	8	-	15	25	1	0,85	100	65
YY	K	8,8	8	18	50-75	1	0,86	100	60
ZF	K	13,2	13	20	25-50	2	0,79	115	70
ZNB	K	8,9	8	16	50	1	-	-	-
AT	K	14,5	-	21	50-75	3	0,82	110	65
BE	K	11	12	19	75-85	3	0,85	130	80
NA	K	7,8	8,5	18	85-90	2	0,76	90	55
HS	K	16,5	-	19,5	25	5	0,80	100	60
B İÇ	K	11	8,5	19	75-85	2	0,79	110	55
İS	K	8,7	8	17	75-85	1	0,77	95	55
İT	K	8,5	11	16	25-50	1	-	-	-
LDK	E	12,7	13	22	75-85	1	0,98	105	65
KMD	E	13,5	14	23	75	2	0,9	110	60
KT	K	13,3	13	19	5_10	3	0,7	100	65
MK	K	16	-	20	25-50	5	0,68	100	80
MŞ	K	7,9	8	16	15-25	2	0,63	105	60
NK	K	7	7	15	25-50	1	0,82	100	60
ÖS	E	12,9	-	18	25-50	3	0,83	125	65
RD	E	8	-	16	15	1	0,8	110	65
RC	K	12	12	20	50-75	2	0,82	100	65
RFB	K	14,5	15	22	50-75	3	-	-	-
RK	K	17	17	21	25-50	5	0,76	120	65
SS	K	9	10,5	18	50-75	1	0,8	110	70
TK	E	8	-	15	25	1	0,85	100	65
YY	K	8,8	8	18	50-75	1	0,86	100	60
ZF	K	13,2	13	20	25-50	2	0,79	115	70
ZNB	K	8,9	8	16	50	1	-	-	-
AT	K	14,5	-	21	50-75	3	0,82	110	65
BE	K	11	12	19	75-85	3	0,85	130	80
NA	K	7,8	8,5	18	85-90	2	0,76	90	55

**Ek 9. Kontrol olguların epidemiyolojik özellikleri-1**

Hasta adı	Doğum VA(gr)	Anne sütü (ay)	D vit (ay)	Ek gıda (ay)	Anne VKİ	Baba VKİ
A K	3400	6	10	6	23,95	-
A B Y	3200	3	1	3	23,8	28,09
A H Ç	3900	9	10	5	26,2	27,4
A.HC	4750	6	4	5	24,5	29,2
A Ş	3600	24	11	7	22,5	26,4
B Ç	2750	11	10	6	18,37	24,07
B Ş	3950	6	8	4	21,19	28,62
B A	3800	24	12	8	25,2	27,9
B G	3810	13	10	6	-	-
B A	3300	6	8	6	28,13	33,14
Ş B K	3300	8	0	6	26,35	32
B K	3700	30	12	6	24,3	26,5
C H G	3000	12	10	6	27,1	28,4
C T	3300	24	10	6	-	-
C T K	3600	-	-	-	-	-
E T	3000	10	-	7	25,4	27,6
E M.Ö	3100	18	8	6	24,8	26,23
E C	-	-	-	-	-	-
E K	2980	14	8	5	24,6	27,4
F İ A	3300	-	12	-	20,96	31,89
F B T	3100	15	8	6	21,6	26,4
F.B.D	3350	18	6	6	21,64	29,06
H S	3500	12	10	5	25,95	35,92
B İ Ç	2700	24	1	4	24,46	27,68
İ S	3650	18	3	5	-	-
İ T	3400	6	0	-	26,2	28,7
L D K	2900	18	3	-	25,39	29,1
K M D	3250	12	4	4	33,79	19,39
K T	3200	3	-	-	-	-
M K	3200	12	1	4	27,34	27,76
M Ş	3000	9	8	6	-	-
N K	3500	14	4	4	20,2	29,32
Ö S	3200	24	2	5	22,8	25,9
R D	3100	15	12	6	-	-
R C	3150	-	-	-	26,04	26,89
R F B	3700	14	9	4	24,61	25,39
R K	3100	14	5	5	24,97	24,8
S S	2850	15	12	5	21,09	21,55
T K	3500	-	-	-	24,5	26,8
Y Y	3250	8	6	6	26,35	23,55
Z F	3280	9	3	4	21,97	26,12
Z N B	3650	15	8	6	20,9	28,5
A T	3200	12	8	5	23,7	27,9
B E	4000	14	8	5	28,4	27,8
N A	3600	13	-	6	25,26	26,37

## Ek 10. Kontrol olguların biyokimyasal değerlendirmesi

Hasta adı	IRHOMA	FGIR	QUICKI	Ü.A.	AST	ALT	GGT	TSH	st4	T.K.	VLDL	LDL	HDL	TG
A K	2,9	7,76	0,33	3,8	19	14	6	1,56	1,2	158	-	78	67	62
A B Y	1,23	14,8	0,37	6,07	24	19	11	2,52	1,4	97	15	54	41	80
A H Ç	-	-	-	4,22	19	27	-	1,27	1,3	121	-	58	53	50
A H C	1,9	12,23	0,35	-	16	8	7	2,5	1,1	148	13	80	57	65
A Ş	2,32	9,82	0,34	3,73	24	17	-	3,54	1,5	134	7	68	55	34
B Ç	1,5	12,13	0,36	5,36	25	18	17	0,91	1,4	130	10	60	55	62
B Ş	2,11	8,69	0,34	3,69	20	19	12	2,36	1,3	146	7	95	50	34
B A	0,83	18,14	0,4	4,63	24	15	10	2,28	1,4	224	-	132	93	48
B G	1,61	11,56	0,35	4,16	32	34	-	3,69	1,1	184	12	84	94	62
B A	3,28	6,35	0,32	3,5	15	17	7	3,7	1,3	133	14	61	57	73
Ş B K	1,43	12,08	0,36	3,46	23	14	11	1,95	1,2	164	18	91	48	92
B K	1,43	13,12	0,36	4,4	15	7	-	1,5	1,3	168	15	112	35	74
C H G	3,2	6,84	0,32	5,6	26	23	-	4,27	1,3	-	-	-	-	-
C T	2,19	7,22	0,34	5,06	11	10	-	2,3	1,4	138	-	58	78	41
C T K	1,73	10,59	0,35	4,08	30	16	-	2,59	1,3	152	10	85	62	49
E T	1,42	15	0,36	5,34		-	-	2,2	1,1	186	20	120	46	98
E M Ö	0,94	17,27	0,38	5,03	26	21	-	1,88	1	212	16	137	59	-
E C	2,74	8,67	0,33	-	28	22	-	2,23	1,3	182	23	118	43	116
E K	1,73	13,71	0,35	-	22	35	12	1,27	1,4	171	11	114	59	53
F İ A	1,6	12,53	0,36	-	15	12	7	4,2	1,3	139	11	79	56	58
F B T	3,04	6,82	0,33	6,02	42	92	25	4,1	1,4	133	12	82	46	59
F B D	0,45	45,5	0,44	3,48	20	10	14	1,32	1,3	142	-	62	68	57



**Ek 10. (devam)**

Hasta adı	IRHOMA	FGIR	QUICKI	Ürik asit	AST	ALT	GGT	TSH	ST4	T.K.	VLDL	LDL	HDL	TG
H S	3	8	0,35	-	-	-	-	2,5	1,2	-	-	-	-	-
B İ Ç	1,88	12	0,35	4,53	29	34	-	4	1,4	207	15	116	65	-
İ S	0,93	18,32	0,38	-	32	27	-	2,6	1,3	206	13	111	77	63
İ T	1,45	11,34	0,36	2,66	-	-	-	2,48	1,6		16	80	56	80
L D K	2,41	7,84	0,33	4,05	28	36	22	2,04	1,2	147	23	94	42	116
K M D	3,35	6,86	0,32	3,41	12	21	10	5	1	199	17	107	64	85
K T	1,3	13,99	0,37	3,61	20	14	5	2,66	1	157	11	80	65	55
M K	2,08	10,56	0,34	-	22	19	-	6,4	1,6	143	14	72	62	68
M Ş	2,1	11,25	0,34	2,63	31	13	-	4,3	1,1	148	10	87	54	52
N K	0,66	27,59	0,41	3,56	31	18	11	3,5	1,2	154	18	96	-	89
Ö S	3,63	6,68	0,32	5,94	27	21	12	3,64	1,2	147	25	86	40	125
R D	0,44	37,87	0,44	3,33	24	15	11	3,19	1,3	190	10	116	69	48
R C	-	-	-	5,85	19	13	7	4,2	1,2	195	35	118	43	182
R F B	2,24	9,03	0,34	4,11	-	-	-	2,31	1,4	205	18	121	65	90
R K	2,1	10,98	0,34	3,46	23	16	6	4,34	1,1	104	27	56	32	105
S S	2,41	8,53	0,33	3,13	25	17	7	3,57	1	173	12	84	83	58
T K	1,06	18,58	0,38	3,95	23	10	13	5,4	1,3	150	-	72	-	79
Y Y	-	-	-	4,56	23	16	9	1,6	1,3	150	18	93	47	88
Z F	-	-	-	4,28	13	19	-	1,42	1,3	155	31	109	33	153
Z N B	1,7	13,43	0,35	3,4	43	28	-	1,89	1,4	250	-	173	64	61
A T	1,8	8,69	0,35	3,72	19	14	-	3,5	1,4	148	15	104	35	-
B E	3,92	6,2	0,31	6,82	14	15	-	3,9	1,8	165	-	105	40	145
N A	2,4	8,11	0,34	3,53	32	22	10	4,98	1,3	126	10	61	62	50

(Birimler: AST, ALT, GGT: U/L ve TSH: µlu/mL ve sT4: ng/dL ve Total kolesterol (TK), VLDL, LDL,HDL,TG, ürik asit: mg/dL)

**Ek 11. Kontrol olguların AAV değerlendirilmesi**

Hasta adı	AAV (%)
A K	5
A B Y	4
A H Ç	4,2
A H C	3,17
A Ş	6,2
B Ç	4,5
B Ş	10
B A	6,41
B G	8,4
B A	11,2
Ş B K	8,11
B K	6,79
C H G	7,35
C T	14,85
C T K	5,4
E T	3,1
E M Ö	15
E C	12,1
E K	12
F İ A	12,8
F B T	7,7
F B D	13,4
H S	8,75
B İ Ç	15
İ S	6,33
İ T	8,96
L D K	4,1
K M D	4
K T	5,6
M K	6,1
M Ş	13
N K	6
Ö S	6
R D	8,47
R C	12,6
R F B	12,3
R K	7,3
S S	9,2
T K	5,3
Y Y	12,8
Z F	5,2
Z N B	5,95
A T	5,26
B E	5,2
N A	9,1

## Ek 12. Obez olguların antropometrik değerlendirilmesi

Hasta Adı	E/K	Yaş	K.Y	Vki	Vki p	Puberte	B/K Oranı	SKB	DKB
AB	K	16,1	17	34	95 üstü	5	0,84	130	70
AOD	E	13	13	30	95 üstü	1	0,96	125	65
AB	E	13,5	14	34	95 üstü	1	0,86	115	85
AAY	K	12	12,5	34	95 üstü	3	0,92	110	65
AK	E	8,5	10,5	25	95 üstü	1	0,89	130	80
AND	K	10,1	11	24	95 üstü	2	0,84	110	60
AÖ	K	9,4	11	22	95 üstü	1	0,91	150	90
AHK	E	12,8	14	40	95 üstü	3	0,81	120	65
BNK	K	15	15	30	95 üstü	5	0,86	100	55
BP	K	8	8	21	95	2	,96	110	70
BK	E	11,7	11	28	95 üstü	2	0,87	125	85
BA	E	16,5	17	38	95 üstü	5	0,86	135	90
BD	K	12,5	13	39	95 üstü	2	0,88	120	70
CD	K	15	16	31	95 üstü	4	0,87	120	80
CAİ	E	10,7	10	26	95 üstü	1	0,80	105	65
CK	K	16,1	16	29	95 üstü	5	0,85	100	70
DBK	K	10	10,5	22	95	2	0,92	120	75
ED	K	10,8	11	26	95 üstü	1	0,86	100	60
ES	K	12,5	12	26	95 üstü	2	0,82	125	75
EB	E	9	9	23	95 üstü	1	0,80	135	80
EÖ	K	17,4	17	37	95 üstü	5	0,84	130	70
EV	K	15,5	17	30	95 üstü	5	0,80	120	70
EÇ	K	13,3	-	27	95	4	0,70	120	80
ENB	K	13,5	-	26	95	3	0,75	105	60
EA	E	7,5	8	20	95 üstü	2	0,90	110	65
GB	K	10,7	13	23	95 üstü	4	0,93	110	70
GA	K	7,3	8,5	22	95 üstü	1	0,87	100	60
GNK	K	11,7	15	23	95 üstü	4	0,82	100	55
HNT	K	9	-		95 üstü	1	0,86	110	70
İML	K	7,1	-	21	95 üstü	2	0,80	115	65
İÖ	K	7,8	8,5	23	95 üstü	2	0,95	110	65
KD	E	8,5	10	21	95 üstü	1	0,94	100	60
MG	E	14	14	32	95 üstü	2	0,90	115	65
MK	K	17	17	26	95 üstü	5	0,88	110	70
MÇ	K	8	8	24	95	1	0,86	100	70
MA	K	15,8	-	26	95	5	0,79	120	90
Mİ	K	14,5	15,5	29	95 üstü	5	0,78	110	80
NPA	E	13,9	-	26	95	2	0,82	120	70
OFU	E	11	11	24	95 üstü	2	0,89	105	70
ÖÇ	K	11	11	24	95	2	0,90	110	65
SA	K	15,5	16	27	95 üstü	4	0,88	120	75
SG	E	16,8	17	39	95 üstü	5	0,83	140	95
STN	E	13,5	13,5	26	95	3	0,8	105	65
SA	K	10,5	10	22	95	1	0,82	-	-
SB	K	8,5	11	26	95 üstü	1	0,92	110	65
SU	K	10,9	11	25	95 üstü	1	0,88	90	65
SCŞ	E	12,8	13,5	27	95	2	0,78	110	70
UB	E	13,2	14	33	95 üstü	2	0,92	120	80
ÜE	E	14	15,5	28	95 üstü	3	0,88	110	80
YCD	E	9,9	12,5	30	95 üstü	1	0,88	140	90
ZS	K	12,9	13	26	95 üstü	4	-	110	70
ZT	K	13	13	28	95 üstü	4	0,83	125	85
SG	K	7,6	8	20	95	1	0,78	95	55
TSİ	K	11,5	13	27	95 üstü	3	0,84	100	60
AK	E	12,5	-	23	95 üstü	2	0,90	110	65
BT	K	10,9	11,5	27	95 üstü	2	0,9	110	70
ECY	K	16,3	16	32	95 üstü	5	0,86	120	75
GY	K	9,8	11	21	90-95	1	0,88	120	75
FNÇ	K	10,8	11	29	95 üstü	2	0,82	130	70

### Ek 13. Obez olguların epidemiyolojik özellikleri

Hasta adı	Doğum VA (gr)	Anne sütü (ay)	D vit (ay)	Ek gıda (ay)	Anne VKİ	Baba VKİ
A B	3200	0	4	6	29,38	25,25
A O D	3250	20	10	5	22,77	26,89
A B	3550	18	1	4	26,35	29,86
A A Y	2800	4	12	6	26,2	29,1
A K	3800	1	5	6	24,42	30,79
A N D	3200	20	12	4	30,43	29,41
A Ö	2300	2	7	4	28,3	29,5
A H K	3650	3	11	3	37,47	30,86
B N K	3450	16	8	5	35,76	28,34
B P	2750	11	1	5	29,3	26,73
B K	3200	12	8	6	31,25	29,39
B A	3750	26	10	9	31,56	26,53
B D	3700	6	8	6	37,64	26,81
C D	3600	24	4	6	24,61	27,68
C A İ	3800	36	-	6	-	-
C K	3150	11	12	4	27,69	29,72
D B K	2500	3	3	5	22,43	26,12
E D	3450	4	6	6	25,3	28,2
E S	2750	5	8	6	29,2	33,02
E B	3550	24	-	6	29,2	32,2
E Ö	3500	12	6	6	26,53	27,16
E V	3500	8	0	6	25,54	26,23
E Ç	3160	4	12	6	24,03	28,41
E N B	3600	6	4	6	26,2	28,5
E A	3200	5	6	5	22,49	32,87
G B	2000	6	8	4	25,97	25,71
G A	-	-	-	-	-	-
G N K	2950	5	6	4	28,67	25,47
H N T	3750	6	6	5	28,5	28,6
İ M L	3780	2	8	1	25,61	28,68
İ Ö	3150	12	10	5	22,66	30,45
K D	3960	8	7	6	20,76	29,4
M G	3600	12	4	4	29,38	34,61
M K	3350	8	2	4	26,2	28,5
M Ç	4500	16	1	7	28,5	29,1
M A	4000	9	0	6	29,5	30,2
M İ	4500	10	8	5	27,4	30,1
N P A	1700	1	8	2	26,1	29,2
O F U	3050	12	6	5	20,76	31,14
Ö Ç	3250	5	12	4	-	25,8
S A	-	8	10	4	24,77	27,76
S G	3650	7	6	5	33,96	41,97
S T N	3500	4	1	12	36,73	23,96
S A	3550	6	0	4	29,9	28,7
S B	3200	8	7	6	27,8	29,8
S U	3300	9	0	4	21,2	30,68
S C Ş	3650	12	1	6	20,2	27,78
U B	3250	8	11	3	24,3	35,06
Ü E	3350	24	10	6	27,92	26,12
Y C D	3400	18	1	4	31,57	33,66
Z S	2750	12	6	5	25,96	37,04
Z T	3500	12	12	8	24,98	27,78
S G	3350	11	10	4	25,39	28,41
T S İ	3250	9	10	5	23,44	28,6
A K	3400	4	6	4	30,1	29,2
B T	2890	5	11	6	26,13	32,89
E C Y	3800	8	2	4	27,69	31,38
G Y	3450	10	10	4	35,32	20,9
F N Ç	2020	9	8	6	34,58	31,02

#### Ek 14. Obez olguların biyokimyasal değerlendirilmesi

Hasta adı	IRHOMA	FGIR	QUICKI	Ürik asit	AST	ALT	GGT	TSH	ST4	T.K.	VLDL	LDL	HDL	TG
A B	3,39	5,93	0,32	6,922	16	17	14	4,7	1,3	236	68	140	63	89
A O D	4,52	4,06	0,31	5,5	19	21	-	1,66	1,4	130	19	79	37	94
A B	2,66	6,88	0,33	6,07	31	29	15	4,04	1,6	108	19	60	46	97
A A Y	6,76	2,84	0,29	5	22	24	10	1,89	1,1	122	17	64	47	86
A K	2,65	7,99	0,33	3,49	23	13	15	4,2	1,3	123	11	73	38	55
A N D	3,7	4,83	0,31	4,73	19	15	18	1,65	1,1	226	34	157	38	169
A Ö	3,33	5,28	0,32	7,64	42	56	62	1,42	1,7	130	44	56	46	216
A H K	12,4	1,89	0,27	5,54	35	40	29	3,06	1,1	156	19	82	49	95
B N K	4,55	3,91	0,31	4	9	16	15	2,09	1,1	159	-	93	43	114
B P	0,81	21,14	0,4	4,36	21	16	10	1,53	1,1	161	7	79	75	37
B K	2,49	7,94	0,33	4,38	20	21	5	1,8	1,2	112	13	50	39	63
B A	1,07	26,47	0,38	6,01	18	17	14	3,5	1,1	163	18	98	47	92
B D	11,1	1,84	0,27	7,95	33	38	52	3,59	0,9	159	38	99	36	192
C D	3,32	4,46	0,32	7,67	16	15	15	2,15	0,6	193	46	99	48	229
C A İ	1,92	8,9	0,35	6,93	15	15	12	4,87	1,5	150	13	113	45	66
C K	2,85	6,13	0,33	5,28	13	10		2,99	1,2	152	23	86	67	113
D B K	1,37	12,13	0,36	4,35	31	24	10	2,53	1,2	162	9	103	47	46
E D	5,48	4,1	0,3	5,74	24	14	14	2,77	1,5	164	23	89	52	119
E S	5,2	3,59	0,3	4	22	17	13	3,98	1,3	171	-	116	40	73
E B	3,03	7,12	0,33	5,16	24	17		3,47	1,2	192	-	117	66	59
E Ö	3,5	4,83	0,32	5,42	14	16	18	1,86	1,1	219	21	146	45	104
E V	4,34	4,45	0,31	6,81	13	15	13	1,04	1	171	12	96	61	63
E Ç	3,04	6,07	0,33	3,8	15	12		2,72	1,3	161	15	100	38	75
E N B	2,56	8,49	0,33	-	17	23	11	2,12	2,8	195	41	98	56	204
E A	2,8	7,82	0,33	3,08	22	21	14	4,7	1,5	156	13	95	50	65
G B	4,88	13,87	0,3	3,9	-	-	-	5	1,2	159	21	83	55	109
G A	2,11	6,24	0,34	4,3	31	36	23	2,07	1,1	168	14	108	42	70
G N K	15	6,67	0,31	4,5	12	10	10	3,93		128	16	70	39	107
H N T	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
İ M L	2,8	6,77	0,33	4,9	28	17	18	1,78	1,4	168	21	97	60	105
İ Ö	2,36	8,15	0,33	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-
K D	1,18	16,39	0,38	3,36	20	17	16	3,14	1,5	152	4	88	63	22
M G	5,3	3,45	0,3	-	15	20		3,38	1	169	33	112	42	165
M K	4,36	4,32	0,31	-	21	15	12	4,71	1,4	164	17	101	50	83
M Ç	2,9	7,11	0,33	3,6	29	25	11	2,2	1,5	215	15	118	77	79
M A	3,3	5,35	0,32	4,8	16	16	15	2,37	1,3	162	28	99	37	144
M İ	2,9	5,48	0,32	4,32	24	24	12	7,8	1,1	164	16	100	41	79

**Ek 14. (devamı)**

Hasta adı	IRHOMA	FGIR	QUICKI	Ürik asit	AST	ALT	GGT	TSH	ST4	T.K	VLDL	LDL	HDL	TG
N P A	3,7	6,01	0,31	6,61	17	13	-	2,9	1,6	167	13	106	47	65
O F U	3,02	6,21	0,32	4,8	54	79	16	3,8	1,3	226	32	150	46	160
Ö Ç	4,11	5,82	0,31	4,48	21	21	-	4,81	1,2	141	11	65	64	52
S A	4,9	3,36	0,3	5,31	18	17	12	2,26	1,2	133	23	74	40	115
S G	3,39	4,06	0,32	8,4	21	31	129	1,84	1,4	180	28	118	28	140
S T N	7,1	2,98	0,29	6,12	28	18	-	3,45	1,2	152	21	68	68	106
S A	2,6	7,33	0,33	5,55	23	25	-	1,05	1,5	172	29	101	46	146
S B	0,76	23,01	0,4	5,98	23	20	32	3,41	1,2	161	30	110	29	150
S U	2,8	7,72	0,33	4,61	29	40	-	1,62	1,2	154	13	93	52	66
S C Ş	3,4	7	0,32	4,9	30	37	16	3,08	1,2	217	25	151	52	128
U B	4,3	4,46	0,31	5,7	29	21	16	4,53	1	187		105	59	112
Ü E	6,83	2,14	0,29	7,32	17	17	19	3,9	1,4	130	15	72	40	79
Y C D	1,85	9,75	0,35	5,48	23	40	26	5,4	1,1	263	21	185	41	105
Z S	1,94	9,45	0,35	-	19	17	10	4,2	0,8	155	14	91	50	68
Z T	11,83	1,68	0,27	4,52	16	13	17	3,19	1,1	216	26	139	51	135
S G	1,6	11,91	0,36	-	33	24	15	2,72	1,2	202	-	144	38	97
T S İ	5,74	3,72	0,3	5,73	22	17	14	2,12	1,1	128	9	50	73	43
A K	-	-	-	-	-	-	-	1,92		150	-	-	60	-
B T	3,5	5,7	0,32	6,8	25	17	19	2,09	1,7	162	26	97	39	130
E C Y	4,81	4,85	0,3	4,07	16	22	15	1,15	1,2	217	21	159	36	109
G Y	1,63	12,37	0,36	-	-	-	-	3,74	1,2	-	-	-	-	-
F N Ç	3,74	5,98	0,31	5,62	29	22	14	1,94	1,3	178	-	90	49	162

(Birimler: AST, ALT, GGT: U/L ve TSH: µlu/mL ve sT4: ng/dL ve Total kolestrol (TK), VLDL, LDL, HDL, TG, ürik asit: mg/dL)

### Ek 15. Obez olguların AAV incelemesi

Hasta adı	AAV (%)
A B	7,4
A O D	8
A B	3,7
A A Y	7,8
A K	8
A N D	7,1
A Ö	2,35
A H K	2,08
B N K	7,45
B P	6,6
B K	1,19
B A	5,48
B D	2,4
C D	5,2
C A İ	1,12
C K	7,5
D B K	3,16
E D	6,8
E S	3,9
E B	7,1
E Ö	7,4
E V	6,5
E Ç	5,8
E N B	9,7
E A	5,4
G B	2,4
G A	2,5
G N K	8,23
H N T	5,13
İ M L	6,8
İ Ö	4,65
K D	7,9

**Ek 15. (devamı)**

Hasta adı	AAV (%)
M G	4,8
M K	3,83
M Ç	6,2
M A	3,2
M İ	8,3
N P A	9
O F U	5,4
Ö Ç	4,1
S A	2,17
S G	1,86
S T N	1,9
S A	4
S B	5,8
S U	1,25
S C Ş	6,8
U B	3,19
Ü E	4,7
Y C D	1,01
Z S	5,7
Z T	8,4
S G	6,76
T S İ	4,12
A K	4,3
B T	2,5
E C Y	4,89
G Y	5,26
F N Ç	6,8



## 10. KAYNAKLAR

1. Report of the WHO Consultation on Obesity. Prevention and management of the global epidemic of obesity 1997: Geneva, June, 3–5.
2. Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation, 2004
3. Aggoun Y. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *Pediatr Res* 2007; 61: 653-660,
4. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2006; 30: 1041-1049.
5. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially effects the PI3 kinase and MAPkinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-320.
6. Anderson HD, Rahmutula D, Gardner DG. Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelial nitric-oxide synthase gene promoter activity in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279 (2): 963-969.
7. Herrington DM, Fan L, Drum M, Riley WA, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk*. 2001; 8 (5):319-28.
8. Le Mura LM, Maziakas MT. Factors that alter body fat, body mass, and fat-free mass in pediatric obesity. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 487-496.
9. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. (eds) Temel pediatri (Türk Milli Pediatri Derneği), 2010;3;58-68.
10. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002;13 (1): 18-23
11. Ergün A. Yağ Hücreleri ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56: 25-30 ve 179-188.
12. Cinaz P. Obezite. Medical review in pediatrics. *Ped End Rev* 2003; 1: 289- 303.

13. Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Öcal G, Simşek F, Şıklar Z, Törel A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 (5): 741-8.
14. Ergün A. Leptin (ob Protein). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1999; 19 (2): 130-136.
15. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919-1924.
16. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-9
17. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13 (10): 1231-1238
18. Manco M, Bottazzo G, De Vito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008;27:667-76.
19. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312
20. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001;505:147-150.
21. Iwaki, M, et al. Induction of adiponectin a fat derived antidiabetic and anti atherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003;52:1655-1663.
22. Bircan İ. Genetics of Obesity. *J Clin Res Ped Endo* 2009;1:54-57.
23. Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: Monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37 (3):733-51.
24. Wang CL, Liang L, Wang HJ, et al. Several mutations in the melanocortin 4 receptor gene are associated with obesity in Chinese children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (10): 894-8.

25. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085-1095.
26. Dergi Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 2006; 55 (12): 3366-71.
27. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med* 2004; 1 (3): 62.
28. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392 (6674): 398-401.
29. Alikasifoğlu M, Tunçbilek E. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 507-12.
30. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002; 29;418 (6901): 935-41.
31. Froy O. Metabolism and Circadian Rhythms-Implications for obesity. *Endocrine Reviews*, 2010, 31 (1): 1–24.
32. Di Lorenzo L, De Pergola G, Zocchetti C, L'Abbate N, Basso A, et al. Effect of shift work on body mass index: Results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (11): 1353–58
33. Licinio J. Longitudinally Sampled Human Plasma Leptin and Cortisol Concentrations Are Inversely Correlated. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (3):1042
34. Kohsaka A, Laposky A D, Ramsey, K M, Estrada C, Joshu C, et al. High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metabolism* 2007; 6 (5): 414-21

35. Yılmaz C. Obeziteye giriş: Obezite ve Tedavisi. (Ed: C Yılmaz) Mert Matbaacılık Sanatları Ltd, İstanbul, 1-19.
36. Hedley A, Ogden C, Johnson C, et al. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. JAMA. 2004;291 (23):2847-2850
37. Hatipoğlu N, Akın L, Kurtoğlu S. Therapeutic Approach to Obesity in Children and Adolescents. J Clin Res Ped Endo 2009; 1: 72-78.
38. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. Endocrine 2006; 29: 109-117.
39. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi. 2000;2:500-506.
40. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 1999-2002
41. Cinaz P. Obezite patogeneğinde endokrinolojik mekanizma. V.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. 9-11 Ekim İstanbul 2000; 59-63.
42. de Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. Am J Clin Nutr 2000;72 (4):1032-9.
43. Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obesity Reviews 2004;5 (Suppl.1):4-85
44. Günöz H. Obezite etyoloji ve epidemiyolojisi. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu-1 Kitabı 2002; 7-21
45. Hatun Ş. Turkish J. Pediatr. Dis. 2012; 1(2): 7-14
46. Tunçbilek E. Obezite genetik bir hastalık mıdır? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48 (2): 101-08.
47. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1308-1313.
48. Arslaninan SA. Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood, Sperling MA (ed.), Pediatric Endocrinology 1st W.B Saunders Company 1996; 523-47.

49. Cinaz P, Bideci A, Günöz G, Öcal N, Yordam S. Obesite. *Pediatric Endokrinoloji*, 1. Basım, *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1, Kalkan Matbaacılık, 2003; 487–505
50. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, et al. Early Adiposity Rebound and the Risk of Adult Obesity. *Pediatrics* 1998; 101:E5.
51. Törel-Ergür A, Tuğrul İ. Obezite ile başvuran olguların metabolik sendrom yönünden değerlendirilmesi. XI. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi: Bildiriler 2006 (s. 100). Konya
52. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 871-85
53. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R.. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 (10):1247-56.
54. Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 473-478.
55. Maffeis C, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2000;24:75-80
56. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 1999;282 (16): 1539-46.
57. Jurgens H, Haass W, Castaneda TR, Schürmann A, Koebnick C, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 2005; 13 (7): 1146-56.
58. Zemel MB, Shi H, Greer B, DiRienzo D, Zemel PC: Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14:1132-1138.
59. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103 (47): 17589-94.

60. Robinson TN. Television viewing and childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48 (4):1017-25.
61. Ebbeling CB, Pawlak DP, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; 360: 473-482.
62. Kilicarslan A, Işıldak M, Guven GS, et al. Demographic, socioeconomic and educational aspects of obesity in an adult population. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98: 1313-1317.
63. Kocaoğlu B, Köksal O. Sosyoekonomik koşulların adolesanlarda büyüme, gelişme ve şişmanlık üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1985;14:25-37.
64. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 281–6.
65. Ergür A, Onarlıoğlu T, Marakoğlu K, Sezer H. Comparison of body composition parameters in children, using anthropometry and bioelectrical impedance methods. *Hormone Research ESPE/LWPES 7th Joint Meeting paediatric Endocrinology, Lyon, France, 21-24, 2005 (64) suppl.*
66. Goran MI. Measurement issues relates to studies of childhood obesity: Assesment of body composition, body fat distribution, physical activity and food intake. *Pediatrics* 1998;101 (3 Pt): 505-18.
67. Maqbool A, Olsen IE, Stallings VA. Clinical assessment of nutritional status. In: *Nutrition in pediatrics.* Duggan C, Watkins III JB, Walker. WA (eds). 4th ed. BC Decker Inc, Ontario, Canada, 2008;5-13.
68. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95 (2):194-8.
69. Hatipoğlu N, Öztürk A, Mazicioğlu MM, Kurtoğlu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7 to 17 year old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008; 167 (4): 383-9
70. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379-384.

71. Owens S, Gutin B, Barbeau P, Litaker M, Allison J, Humphries M, Okuyama T, Le NA. Visceral adipose tissue and markers of the insulin resistance syndrome in obese black and white teenagers. *Obes Res* 2000; 8: 287-293..
72. Mather K, Lteif A. Insulin resistance, metabolic syndrome and vascular disease: Update on mechanistic linkages. *Can J Cardiol* 2004; 20: Suppl B
73. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-2912.
74. J.Ren. Leptin and hyperleptinemia- from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrin* 2004; 181: 1-10.
75. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 1993; 268: 26055-58.
76. Katz A, Nambii SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantative insulin sensitivity check index: a simple, accurate methode for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10
77. Paresh D, Ahmad A, Ajay C. Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
78. Tetlow LJ, Clayton PE. Test and normal values in pediatric endocrinology. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th Edition. 2005; Blackwell Publishing Ltd, 550.
79. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insülin ratio and quantitative insülin sensitivity check index for assessing insülin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 500-3.
80. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (1): 44-8.

81. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-of Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. J Clin Res. Ped Endo 2010;2 (3): 100-106.
82. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20 (7): 1183-1197.
83. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF Task Force on Clinical Guidelines, International Diabetes Federation, 2006. <http://www.idf.org>
84. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insülin resistance and secretion in obese children and adolescents. Diab Care 27: 2004; 314- 319.
85. Picard F, Auwerx J. PPAR ( $\gamma$ ) and glucose homeostasis. Annu Rev Nutr. 2002;22:167-97.
86. Willa A. Hsueh and Dennis Bruemmer. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor G: Implications for Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2004; 43:297-305
87. Törel Ergür A, Tuğrul İ. Prevalalence of metabolic syndrome in obese Turkish Prepubertal and Pubertal Children 47.ESPE, İstanbul, 2008.
88. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykannen L, et al. Chronic Subclinical Inflammation as Part of The Insulin Resistance Syndrom: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42-47.
89. J.Ren. Leptin and hyperleptinemia- from friend to foe for cardiovascular function. J Endocrin 2004; 181: 1-10.
90. Törel Ergür A, Azak E., Obez olgulardaki insülin direnci ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin irdelenmesi. 12.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Ve Diyabet Kongresi Ekim,2007,Eskişehir.
91. Azak E, Törel Ergür A, Ekici E. Çocukluk çağı obezitesinin kardiyak fonksiyonlara etkisi. 12.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Ve Diyabet Kongresi. Ekim,2007, Eskişehir.



92. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatric*. 2004; 114: 555-576.
93. Baker JL, Olsen LW, Thorkild IA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N engl j med* 2007; 357; (23).
94. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1111-8.
95. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents. The Bogalusa. *Pediatrics*. 1999; 103: 1175- 1182.
96. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H. Concensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrin Metab* 2005; 90: 1871-1887.
97. Burke V, Beilin LJ, Simmer K et al. Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children. *Int. J. Obes*. 2005; 29: 15–23.
98. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-447.
99. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 269-280.
100. Şıklar Z, Öçal G, Berberoğlu M, Hacıhamdioğlu B, Erdeve SS, Egin Y, et al. Evaluation of Hypercoagulability in Obese Children With Trombin Generation Test and Microparticle Release: Effect of Metabolic Parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;
101. Nieto FI, Szklo M, Comsock GW. Childhood weight and growth rate as predictors of adult mortality. *Am J Epidemiol* 1992; 136:201-213.
102. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc*. 2005; 64: 15-22.

103. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400–1404.
104. Fernandez-Real JM, Castro A, Vazquez G, et al. Adiponectin is associated with vascular function independent of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27 (3): 739-745
105. Işık P, Naçar N. Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 (4): 587-597.
106. 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.
107. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: Clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004; 5: 27-42.
108. Byrne CD, Wang TW, Hales CN. Control of Hep G2-cell triacylglycerol and apolipoprotein B synthesis and secretion by polyunsaturated nonesterified fatty acids and insulin. *Biochem J.* 1992; 288: 101-107.
109. Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, Fisberg M, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 55.
110. Kompoti M, Anargiros M, Alevizos A, et al. Elevated serum triglycerides is the strongest single indicator for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2006,5:21
111. Semenkovich F. Clay. Insulin resistance and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 116:1813-1822 (2006).
112. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002;53:319–36.
113. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992; 89: 495-501.

114. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. Nelson Textbook. 17th Edition, Elsevier Science, 2004; 448.
115. Huang J, Karamessinis LR, Pepe ME, Glinka SM et al. Upper airway collapsibility during REM sleep in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009;32 (9): 1173-81.
116. Abrams P, Lewitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18 (1):23-7.
117. Ross KR, Hart MA, Storfer-Isser A, Kibler AM, et al. Obesity and obesity related co-morbidities in a referral population of children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (9):877-84.
118. Steinbeck K. Childhood obesity: Consequences and complication. In *Clinical Obesity in Adult and Children*. Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH (Eds). Wilwy-blackwell, Oxford, 2001; 392-407.
119. Şıklar Z, Öçal G, Adiyaman P, Ergur A, Berberoğlu M. Functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in prepubertal girls with obesity and/or premature pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20 (4): 475-81.
120. Taner Y, Ergür A, Bahçivan G, Gürdağ M. Psychopathology and its effect on treatment compliance in pediatric obesity patients. *The Turkish Journal of Pediatric* 2009; 51: 466-471.
121. C.Brook, P. Clayton R. Brown. Childhood obesity, Brook's Clinical pediatric endocrinology, 6 th edition 2009; 20: 530-560.
122. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. *The Pediatric Clinics of North America* 1997; 44: 339-61.
123. King DE, Mainous AG, Lambourne CA. Trends in dietary fiber intake in the United States, 1999-2008. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112 (5):642-8.
124. Sağlam F. Hızlı Hazır Yemek Sistemi (Fast Food) Üzerindeki Bir Çalışma. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1991; 20:187-197.

125. Katzmarzyk PT, Baur LA, Blair SN, Lambert EV, Oppert J-M, Riddoch C. International conference on physical activity and obesity in children: Summary statement and recommendations. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3: 3-21.
126. Törel Ergür A, Marakoğlu K. Çocukluk çağında obezite: Etyopatogenez, tanı ve tedavideki yeni yaklaşımlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 185-194.
127. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2004;69:264
128. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88 (6):2586-92.
129. Karnak Ö. Obezite tedavisinde cerrahinin yeri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 554-573.
130. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obes Rev* 2011;12 (5): e315-23.
131. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition. LANGE Basic Science. 2010;530-545.
132. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34; 631-638
133. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:4.
134. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001; 12: 383–389.
135. Patricia J. M. et al. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1999; 99: 1747-1752

136. Zouki C, Baron C, Fournier A. et al. Endothelin –1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET (A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127:969-79.
137. Douglas B. Cines at al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
138. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
139. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986; 315:1046-51.
140. Takase B, Uehata A, Akima T et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1535–153
141. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–844.
142. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J. Clin. Invest.* 1992; 90:1168-1172.
143. Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008; 54 (6):945–955.
144. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-41.
145. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ..Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115 (10):1285-95.
146. Sitiaa S, Tomasonia L, Atzenib F, Ambrosioc G, Córdianoc C, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. 2010;912: 830–834

147. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating Endothelial Function In Humans: A Guide To Invasive And Non-Invasive Techniques. *Heart* 2005;91:553–558.
148. Magnusson MK, Mosher DF. Fibronectin- Structure assembly and cardiovascular implications. *Arterioscler Thromb Vascular Biol* 1998; 18: 1363-1370.
149. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C reactive protein and the risks of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
150. Inoue M, Hiroshi I, Ueda M, Naruko T, Kojima A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1998; 98: 2108-2126.
151. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–53.
152. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, et al. Noninvasive determination of endothelium- mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J.* 1999; 138: 731- 9.
153. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
154. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–9.
155. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:288–93.

156. D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull, J. Robinson. Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994; 24: 6: 1468–1474.
157. T. M. Tinken, D. H. J. Thijssen, N. Hopkins, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension* 2009;54:2:278–285.
158. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endotheliumdependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431–5.
159. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of the assessment of flow-mediated brachial artery vasodilation using upper versus lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000; 23:571–5.
160. Bots M, Westerink J, et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: Effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *European Heart Journal* 2005; 26: 363–368.
161. Corretti et al. Guidelines for Measuring FMD. *JACC* 2002; 39: 257-65.
162. Naka K, Papathanassiou K, Bechlioulis A, Pappas K. Effects of pioglitazone and metformin on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes treated with sulfonylureas. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2012 9: 52
163. Doshi SN, McDowell IFW, Moat S, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1196–1202.
164. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003;108:1059-63.
165. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation* 1996;94: 258–265.

166. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389
167. WHO Measuring obesity – classification and description of anthropometric data. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe 1988; 125
168. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 159-166.
169. Moens An L. Flow Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest* 2005; 127:2254- 2263.
170. Jārvisalo MJ, Rōnnemaa T, Volanen I, et al.. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H87–H92.
171. Zhu W, Huang X, Mengxia LJ, et al. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005;164: 337–344
172. Deng YB, Li TL, Xiang HJ, Chang Q, Li CL. Impaired endothelial function in the brachial artery after Kawasaki disease and the effects of intravenous administration of vitamin C. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22: 34–39.
173. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*. 2004;18:1037–1041
174. Woo KS, Chook P, Chan WB, So WY, Cockram CS, Celermajer DS. Type 1 diabetes and arterial dysfunction in asymptomatic Chinese adults. *Diabetes Care*. 2001;24:173.
175. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, Bruckdorfer KR, et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997;52:468–472.



176. Lilien MR, Stroes ES, Op't Roodt J, de Jongh S, Schroöder CH, Koomans HA. Vascular function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:684–691.
177. Donaghue KC, Robinson J, McCredie R, Fung A, Silink M, Celermajer DS. Large vessel dysfunction in diabetic adolescents and its relationship to small vessel complications. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10: 593–598.
178. Donaghue KC, Robinson J, McCredie R, Fung A, Silink M, Celermajer DS. Macroangiopathy: does it play a role in young people? *Horm Res.* 1998;50:38–40.
179. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 852–857.
180. Goran MI, Treuth MS. Energy expenditure, physical activity and obesity in children. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 931-955.
181. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzan A et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179–187.
182. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 308–317
183. Hirschler V, Aranda C, Calcagno MdeL, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:740-744.
184. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1453–1458
185. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, et al. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005;164:216-222.

186. Perichart-Perara O, Balas-Nakas M, et al. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico city. *Journal of the American Dietetic Association* 2007; 107 (1), 81-91.
187. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will T, et al. C-reaktif protein and body mass index in children: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1997. *Journal of Pediatrics*, 2001;138, 486-492.
188. Doğu-Çiftçi A. Obez çocuklarda erken aterosklerotik risk faktörlerinin ve hiperhomosisteineminin değerlendirilmesi, erken aterosklerotik bulguların varlığının araştırılması ve mevcut risk faktörleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006 İstanbul.
189. Yilmazer M, Tavli V, Mese T, et al. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1241–1248.
190. Franco M.C.P, Christofalo D, Sawaya A, et al. Effects of Low Birth Weight in 8- to 13-Year-Old Children: Implications in Endothelial Function and Uric Acid Levels. *Hypertension*. 2006;48:45-50
191. Andrade H, António N, Rodrigues D, et al. High Blood Pressure In The Pediatric Age Group. *Rev Port Cardiol* 2010; 29 (03): 413-432
192. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000; 102: 2739– 2744.
193. Ijzerman RG, van Weissenbruch MM, Voordouw JJ, et al. The association between birth weight and capillary recruitment is independent of blood pressure and insulin sensitivity a study in prepubertal children. *J Hypertens* 2002; 20: 1957–1963.
194. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation* 1997; 96: 2233– 2238.

195. Shirley DG, Walter SJ. Acute and chronic changes in renal function following unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 1991;40:62–68.
196. Khan F, Green F C, Forsyth J S, et al. The beneficial effects of breastfeeding on microvascular function in 11- to 14-year-old children. *Vasc Med* 2009; 14: 137
197. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004; 363: 1571–1578
198. Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, et al. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *Br Med J* 1992; 304: 801–805.
199. Leeson CPM, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A. Duration of breast feeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. *Br Med J* 2001; 322: 643–647.
200. Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *Br Med J* 2003; 326: 953–957.
201. Khan F, Elherik K, Bolton-Smith C, et al. The effects of dietary fatty acid supplementation on endothelial function and vascular tone in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 955–962.
202. Woo KS, Chook P, Yu CW, Celermajer DS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004; 109: 1981–1986
203. Watts K, Beye P, Siafarikas A, O’Driscoll G, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004; 144: 620–625.
204. De Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002;163: 193–197.

205. Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N, Smith C, Stachura ME. Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven-to eleven-year-old children. *J Pediatrics*.1994; 125: 847-852.
206. Wattigney W, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart study. *Arch Intern Med* 1991;151: 2017-2022.
207. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2070–2075
208. Mikko JJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of Arterial Nitrate-Mediated Dilatation in Children: Role of Oxidized Low Density Lipoprotein, Endothelial Function and Carotid Intima- Media Thickness. *Circulation*. 2004;109:2885-2889;
209. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest*. 1994;93:50 –55.
210. Eaton DL, Fless GM, Kohn WJ. Partial amino-acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84:3224-3228.
211. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr*. 1998; 133: 35– 40.
212. Drexler, H., A. M. Zeiher, K. Meinzer, and H. Just. 1991. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet*. 338:1546-1550.

213. Simon BC, Cunningham LD, and Cohen RA. 1990. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J. Clin. Invest.* 86:75-79.
214. Lundman P, Eriksson MJ, Silveira A, et al. Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentrations of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1). *Am J Cardiol.* 2003;91: 1128–31
215. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today.* 2012: 25.
216. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, J, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest.* 1996;97:2601–10
217. Chen NG, Homes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3485–9.
218. Anastasiou E, Leakakis JP, Alevizaki M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:2111–5.
219. Weghuber D, Roden M, Franz C, et al. Vascular Function In Obese Children With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal Of Pediatric Obesity*, 2011; 6: 120–127
220. Senturk O, Kocaman O, Hulagu S et al. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int Med J.* 2008;38:183 – 9.
221. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 42: 641 – 9.
222. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265:621 – 36

223. Hoffman RP, Vicini P, Cobelli C. Pubertal changes in HOMA and QUICKI: relationship to hepatic and peripheral insulin sensitivity. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:122 – 5.
224. Weiss R, Taksali SE, Dufour S et al. The “obese insulinsensitive” adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90: 3731 – 7.
225. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*. 2005;96:1042 – 52.
226. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol*. 2006;64:679 – 83
227. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P et al. Non-alcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res*. 2008;63:423 – 7.
228. Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJL, et al. Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2005;35:369–74.
229. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978;70:248–58.
230. Lee DH, Ha MH, Christiani DC. Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity - a 4-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 2001;30:766–70.
231. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C *et al*. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1889–95
232. Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L et al. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988;31:798–805.

233. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2422–9
234. Roger K. Schindhelm, Jacqueline M. Dekker b, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: A 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 191 (2007) 391–396
235. Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, et al. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:405–12.
236. Bruckert E, Giral P, Ratzu V, et al. A constellation of cardiovascular risk factors is associated with hepatic enzyme elevation in hyperlipidemic patients. *Metabolism* 2002;51:1071–6.
237. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004;27:2498–500.
238. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, et al. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:54–61.
239. Daniel S, Ben Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010–4.
240. Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:193–7.
241. Miller M, Zhan M. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005; 10;165 (18):2063-8..

242. Folsom AR, Chambless LE. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2006; 10;166 (13):1368-73.
243. De Lemos JA. Associations Between Soluble CD40 Ligand, Atherosclerosis Risk Factors, and Subclinical Atherosclerosis Results from the Dallas Heart Study *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2192-2196.
244. Mankowska A, Pollak J. Association Of C-Reactive Protein And Other Markers Of Inflammation With Risk Of Complications in Diabetic Subjects *JICC* 2006; 17; 4.
245. Weiss, R, Dziura, J, Burgert, TS, Tamborlane WV, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 2004; 350; 2362-2374.
246. Aeberli I, Molinari L, Spinass G, Lehmann R, et al. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006; 84, 748-755.
247. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1323–8.
248. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol.* 2012;59 (3):235-42.
249. Faroquarson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002 Jul 9;106 (2):221-6
250. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000;35 (3):746- 51
251. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67 (5):1739-42



252. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol.* 2005; 1;96 (11):1576-8.
253. Ho WJ, Tsai WP, Yu KH, et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia. *Rheumatology* 2010;49:1929–1934
254. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;94:932–5.
255. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27: 1174–81.
256. Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH et al. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:30–3
257. Keenan RT, Pillinger MH. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an important ‘‘muddle’’. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67:285–90.
258. Braddon FE, Rodgers B, Wadsworth ME, Davies JM. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *Br Med J (clin Res Ed).* 1986;293:299-303.
259. Zack PM, Harlan WR, Leaverton PE, Cornoni-Huntley J. A longitudinal study of body fatness in childhood and adolescence. *J Pediatrics.* 1979;95:126-130.
260. Yıldız B. Diyarbakır il merkezinde yaşayan adolesanlarda şişmanlık prevalansı, beslenme alışkanlıkları ve bilgi düzeyleri, enerji tüketimi ve harcamalarına ilişkin araştırma. Lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara,1992;23-50.
261. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P & Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *British Medical Journal* 1998; 317, 319