

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANDROİD VE JİNEKOİD TİP OBEZİTEDE DERİ KIVRIM
KALINLIĞININ BAZI NÖROMEDİATÖRLER, HORMONLAR VE
OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF SKINFOLD THICKNESS ON SOME NEUROMEDIATORS,
HORMONES AND COMPLICATIONS OF OBESITY IN ANDROID-TYPE AND
GYNECOID-TYPE OBESITY

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu GÜVEN

TRABZON 2011

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANDROİD VE JİNEKOİD TİP OBEZİTEDE DERİ KIVRIM
KALINLIĞININ BAZI NÖROMEDİATÖRLER, HORMONLAR VE
OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECT OF SKINFOLD THICKNESS ON SOME NEUROMEDIATORS,
HORMONES AND COMPLICATIONS OF OBESITY IN ANDROID-TYPE AND
GYNECOID-TYPE OBESITY**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu GÜVEN

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ayşenur ÖKTEN

TRABZON 2011

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Enerji metabolizmasının düzenlenmesi.....	9
Şekil 2. Ghrelinin yapısı.....	10
Şekil 3. Leptinin yapısı.....	14
Şekil 4. Adiponektinin yapısı.....	17
Şekil 5. Resistinin yapısı.....	19
Şekil 6. Hastaların cinsiyet, takibe gelme ve kilo kaybına göre dağılımı.....	35

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I. Sekonder Obezite nedenleri.....	6
Tablo II. Açlık ve tokluk merkezini etkileyen faktörler.....	9
Tablo III. Ghrelinin etkileri.....	12
Tablo IV. Ghrelini arttıran ve azaltan durumlar.....	12
Tablo V. Obezitenin komplikasyonları.....	21
Tablo VI. İnsülin direncinde rol aldığı bilinen gen defektleri.....	22
Tablo VII. Edinsel insülin direnci nedenleri.....	23
Tablo VIII. Hastalarda cinsiyet ile obezite tipi arasındaki ilişki.....	34
Tablo IX. Takibe gelen 40 hastanın, başvuru esnasında ve 3. ayın sonunda VKİ' lerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo X. Kilo verme oranı ile cinsiyetin karşılaştırılması.....	36
Tablo XI. Kilo verme oranının ile obezite tipiyle karşılaştırılması.....	36
Tablo XII. Kilo alan ve veren grupta, obezitenin tipi ile Δ VKİ' nin karşılaştırılması.....	37
Tablo XIII. VKİ 'nin diğer parametreler ile korelasyonu.....	38
Tablo XIV. CRP 'nin diğer parametreler ile korelasyonu.....	39
Tablo XV. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda kilo SDS, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlık, bel/kalça çevresi ölçümlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo XVI. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo XVII. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda glukoz, insülin, HOMA ve glukoz/insülin oranının değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo XVIII. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda insülin direnci oranı.....	41
Tablo XIX. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda tiroid hormonlarının değerlendirilmesi.....	41
Tablo XX. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo XXI. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda CRP, interlökin 1 α ve β değerlerinin karşılaştırılması.....	42

Tablo XXII. Kilo veren hastaların yağ kitlesi ve deri kıvrım kalınlık ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo XXIII. Kilo veren hastalarda lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo XXIV. Kilo veren hastalarda glukoz ve insülin değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo XXV. Kilo veren hastalarda tiroid hormonlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo XXVI. Kilo veren hastalarda leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerlerinin değerlendirilmesi.....	44
Tablo XXVII. Kilo veren hastalarda CRP, interlökin 1 α ve β değerlerinin karşılaştırılması.....	44

KISALTMALAR

- AgRP: Agouti-related protein
CCK: kolesistokinin
CRP: C reaktif protein
DKK: Deri kıvrım kalınlığı
EGF: Epidermal büyüme faktörü
GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1
HBEGF: Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü
HDL(High density lipoprotein): Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA: Homeostasis Model Assesment
IL-1 α : İnterlökin 1 alfa
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
IL-1R: İnterlökin 1 reseptörü
IR: İnsülin direnci
LDL(Low density lipoprotein): Düşük yoğunluklu lipoprotein
LHA: Lateral hipotalamik çekirdek
NF-kB: Nükleer transkripsiyonel faktör kapa B
NPY: Nöropeptid Y
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
RA: Rölatif ağırlık
T3: Triiyodotironin
T4: Tiroksin
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TSH (tiroid stimulating hormon): Tiroid uyarıcı hormon
WHO (World Health Organization): Dünya Sağlık Örgütü
VHM: Hipotalamusun ventromedial çekirdeği
VKİ: Vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. Giriş.....	1
2. Genel bilgiler.....	3
2.1. Obezitenin Tanımı.....	3
2.2. Obezitenin Prevelansı.....	3
2.3. Obezitenin Sınıflandırılması.....	4
2.3.1. Yağ Dokusunu Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre.....	4
2.3.2. Yağ Dağılımına Göre.....	4
2.3.3. Obezitenin Başlama Yaşına Göre.....	5
2.3.4. Etiyolojisine Göre.....	5
2.3.4.1. Basit obezite (Ekzojen Obezite).....	5
2.3.4.2. Sekonder Obezite (Endojen Obezite).....	5
2.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri.....	6
2.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü.....	6
2.4.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü.....	7
2.4.2.1. Boya Göre Ağırlık.....	7
2.4.2.2. Vücut Kitle İndeksi.....	7
2.4.2.3. Çevre Ölçümleri.....	7
2.4.2.4. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü.....	8
2.5. Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi.....	8
2.6. Ghrelin.....	10
2.6.1. Ghrelinin Yapısı.....	10
2.6.2. Ghrelinin Dokulara Dağılımı.....	10
2.6.3. Ghrelinin Fizyolojik Etkileri.....	11
2.6.3.1. Endokrin Etkileri.....	11
2.6.3.2. İştah Merkezi Üzerine Etkileri.....	11
2.6.3.3. Metabolik Etkileri.....	11
2.6.3.4. Diğer Etkileri.....	12
2.6.4. Ghrelinin Regülasyonu.....	12

2.6.5. Ghrelin ve Obezite.....	13
2.7. Yağ Deposu ile İlgili Hormonlar.....	13
2.7.1. Leptin.....	13
2.7.1.1. Leptinin Yapısı.....	14
2.7.1.2. Leptinin Dokularda Dağılımı.....	14
2.7.1.3. Leptinin Fizyolojik Etkileri.....	15
2.7.1.3.1. Beslenme Üzerine Etkileri.....	15
2.7.1.3.2. Puberte ve Üreme Üzerine Etkileri.....	15
2.7.1.3.3. Diğer Etkileri.....	15
2.7.1.4. Leptinin Regülasyonu.....	16
2.7.1.5. Leptin ve Obezite.....	16
2.7.2. Adiponektin.....	17
2.7.2.1. Adiponektinin Yapısı.....	17
2.7.2.2. Adiponektinin Dokularda Dağılımı.....	18
2.7.2.3. Adiponektinin Fizyolojik Etkileri.....	18
2.7.2.3.1. Glikojen Metabolizması Üzerine Etkileri.....	18
2.7.2.3.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	18
2.7.2.3.3. Diğer Etkileri.....	18
2.7.2.4. Adiponektin ve Obezite.....	19
2.7.3. Resistin.....	19
2.7.3.1. Resistinin Yapısı.....	19
2.7.3.2. Resistinin Dokularda Dağılımı.....	19
2.7.3.3. Resistinin Fizyolojik Etkileri.....	20
2.7.3.4. Resistinin ve Obezite.....	20
2.8. Obezitenin Komplikasyonları.....	21
2.8.1. Obezite ve Tiroid Hormonları.....	22
2.8.2. Obezite ve Dİslipidemi.....	22
2.8.3. İnsülin Direnci.....	22
2.8.3.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	24
2.8.3.2. Obezite ve İnsülin Direnci.....	24
2.9. Obezite ve İnflamasyon.....	24
2.10. C reaktif Protein ve Obezite.....	25
2.10.1. CRP' nin Yapısı.....	25

2.10.2. CRP' nin Dokularda Dağılımı.....	25
2.10.3. CRP' nin Fizyolojik Etkileri.....	26
2.10.4. CRP ve Obezite.....	26
2.11. İnterlökin 1 ve Obezite.....	26
2.11.1. IL-1' in Yapısı.....	26
2.11.2. IL-1' in Dokularda Dağılımı.....	27
2.11.3. IL-1' in Fizyolojik Etkileri.....	27
2.11.4. IL-1' in ve Obezite.....	27
3. Materyal ve Metot.....	29
3.1. Hastaların Seçimi.....	29
3.2. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	29
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması.....	30
3.4. Tedavi Protokolü.....	32
3.5. İstatistiksel Analizler.....	32
3.6. Etik Kurul Onayı.....	33
4. Bulgular.....	34
5. Tartışma.....	45
6. Sonuçlar ve Öneriler.....	53
6.1. Sonuçlar.....	53
6.2. Öneriler.....	55
7. Türkçe Özet.....	56
8. İngilizce Özet.....	57
9. Kaynaklar.....	59

1. GİRİŞ

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel, ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur (1). Son yüzyılda sıklığı giderek artmaktadır ve vücutta birçok sistemi etkilemektedir. Sinsi bir hastalık olup uzun dönemde tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık için risk faktörü oluşturmaktadır (2,3). Mortalite ve morbiditesinin yüksek olması ve buna bağlı sağlık giderlerinin giderek artması nedeniyle son dönemde bu konuda araştırmaların hızlanmasına neden olmuştur. Obezitenin sebepleri, komplikasyonları üzerine birçok araştırma yapılmasına rağmen obezitede komplikasyonların önlenmesi ve tedavi yönünde atılan adımlar yetersizdir.

İnsanlık tarihi boyunca beslenme ile ilgili esas problem yetersiz ya da dengesiz beslenme olmuştur. Kilolu olmanın sağlıklı olduğuna dair yaygın inanış toplumumuzda hala devam etmektedir. Ancak son 3-4 dekattan beri değişen yaşam koşulları ve globalleşme sonucu hızla artan bir pandemi olarak obezitenin ortaya çıkması ve bu durumun ciddi komplikasyonlara yol açması obezitenin başlı başına ciddi bir hastalık olduğunu göstermiştir (4).

Obezitenin tıbbi olarak dikkate alınması henüz çok yeni olduğundan, obezite hakkında bildiklerimiz kısıtlıdır, hatta doğru bildiklerimiz de yanlış olabilir. Örneğin santral obezitenin erkeklerde daha çok görüldüğüne dair yaygın bir inanış bulunmaktadır. Santral obezitede komplikasyonların sık görüldüğünü gösteren araştırmalar da olduğuna göre erkeklerde obeziteye bağlı komplikasyonların daha sık görülmesi beklenir. Ancak yapılan araştırmalar kadınların da erkekler kadar obezite komplikasyonları açısından risk taşıdığını göstermiştir (5).

Obezitenin uzun dönem komplikasyonları sağlık giderlerinde artışa neden olmaktadır. Bu yüzden komplikasyonların erken tanısında yardımcı olabilecek, takibini kolaylaştırabilecek, yaygın olarak kullanılabilir, güvenilir ve pratik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Antropometrik ölçümler bu konuda iyi bir belirteç olabilir.

Çocuklarda antropometrik ölçümlerde tek bir sınır değeri verilmesi mümkün değildir. Bu yüzden yaş ve cinsiyete göre persentil çizelgeleri belirlenmelidir. Hatta toplumlar kendi persentilleri belirlemelidir.

Araştırmamızda, obez hastalar aylık kontrollerle üç ay boyunca izlendi. Bu süreçte hastanın antropometrik ölçümleri her ay yapıldı. İlk başvurusunda ve üçüncü ay sonunda ise hormonlar ve nöromediatörler serumda çalışıldı. Amacımız; santral ve periferik obezitede cinsiyet ve komplikasyon gelişimi açısından fark olup olmadığını tespit etmek, obezitenin komplikasyonlarına yönelik antropometrik ya da biyokimyasal olarak en iyi belirteci bulabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı:

Obezite; kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan, vücutta aşırı yağ birikimi ile sonuçlanan, fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açan multi-faktöriyel bir durumdur (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından vücuttaki yağ miktarının insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde artışı olarak tanımlanmıştır (6,7).

Obezitenin derecesi genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir (VKİ: ağırlık/boy²). WHO sınıflandırmasına göre; VKİ; 18.5 altındakiler zayıf, 18.5-25 arası normal, 25-30 arasında olanlar obez öncesi, 30-35 arası olanlar I. sınıf (hafif) obez, 35-40 arası olanlar II. sınıf (ciddi) obez ve 40 üzeri olanlar ise III. sınıf (morbid) obez kabul edilirler (8). Ancak bu sınıflandırmanın çocuklarda kullanılması uygun değildir.

Çocukluk çağında hesaplanan beden kitle indeksleri, aynı cinsteki çocukların beden kitle indeksi persentilleri ile karşılaştırılır. VKİ; 3-85. persentil arasında olanlar normal, 85-95. persentil arasında olanlar fazla ağırlıklı, 95. persentilin üzeri olanlar ise obez olarak kabul edilir (8).

2.2. Obezitenin prevalansı:

Obezite, özellikle 2-3. dekatta son derece hızla artış göstererek pandemik bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezite prevalansı 1980'den itibaren giderek artmaktadır. WHO' nun 2010 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 1.5 milyar fazla ağırlıklı erişkin bulunmaktadır. Fazla ağırlıklı hastaların yaklaşık 500 milyonu obezite sınırları içindedir. Beş yaş altında ise 43 milyon obez çocuk bulunmaktadır (4). Amerika Obezite Derneği bilgilerine göre 6-19 yaş arası çocuk ve adolesanların %30' u fazla ağırlıklıdır. Fazla ağırlıklı çocukların %15' i obezite sınırları içindedir (9). Avrupa'da ise 2003 yılında çocuklarda yapılan araştırmanın sonuçlarına göre fazla ağırlıklı prevalansı, erkeklerde % 17 ve kızlarda % 14 bulunmuştur (10).

WHO' nun 2009 yılı verilerine göre Türkiye' de obezite prevalansı %16.1' dir. Cinsiyetlere göre bakıldığında prevalans, erkeklerde %15.6, kızlarda %23.9 olarak tespit edilmiştir (11). Ankara' da yapılan bir çalışmada; 10-17 yaşları arasında obezite prevalansı %4.9 olarak tespit edilmiştir (12). Edirne'de yapılan bir diğer bölgesel çalışmada ise; 12-17 yaş arasında erkeklerde fazla tartılı olma oranı %11.3, obezite oranı % 1.6 saptanmıştır. Adolesan kızlarda ise fazla tartılı olma oranı %10.6, obesite oranı da %2.1 saptanmıştır (13).

Obezitenin en sık görüldüğü yaş grubu (15 – 18 yaş) adölesan dönemidir. Yetişkinlerin büyük çoğunluğunda obezite başlangıcının çocukluk çağlarına uzandığı bilinmektedir (14).

2.3. Obezite Sınıflandırması

Obezite;

1. Yağ hücresinin yapısına
2. Yağ dağılımına
3. Obezitenin başlama yaşına
4. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir.

2.3.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

Aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadiposit haline geçer, daha sonrada çoğalırlar(hiperplazi). Olgun adipositler enerji fazlasına büyüme(hipertrofi) ile cevap verirler.

a. Hiperselüler Obezite

Yağ hücrelerinin sayısal artışı ile seyreden obezitedir. Çocukluk çağındaki obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir (15) .

b. Hipertrofik obezite

Yağ hücrelerinin büyüklüğündeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir (15).

Hipertrofik obezite, genellikle santral tipte obezite ile birlikte görülürken; hiperplastik obezite ise periferik obezite ile seyretmektedir (15).

2.3.2. Yağ dağılımına göre

a. Android tip obezite (erkek tipi, abdominal tip, santral tip, elma tipi, visceral tip): Yağ dokusu, karın ve göğüste birikmiştir. Hipertrofik yağ hücrelerinden kaynaklanır. Bel/kalça oranı erkekte 0,95' in, kadında ise 0.80' in üzerinde olması olarak tanımlanır (16).

b. Gynoid tip obezite (kadın tipi, gluteal tip, periferik tip, armut tipi, femoral tip): Yağ dokusu, kalça ve uylukta toplanmıştır. Hiperplastik yağ hücrelerinden kaynaklanır (16).

Yağ dağılımına göre obezite değerlendirildiğinde; abdominal obezitenin, erişkinlerde insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, kolorektal kanser ve serebrovasküler olay gelişimi açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (17-20).

2.3.3. Obezitenin Başlama Yaşına Göre

a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

b. Erişkin dönemde başlayan obezite.

Fizyolojik olarak vücut yağ dokusunun hızlı arttığı dönemlerde obezite daha sıklıkla görülmektedir. Bu dönemler, yaşamın ilk 5 yılı, 5-6 yaş arası ve adölesan dönemdir (21). Fizyolojik olarak yağ dokusundaki bu artışın bir anlamı vardır. Bu dönemlerde insan vücudunda büyük değişiklikler meydana gelir. Süt çocukluğu dönemi sonunda yürümenin başlaması ile artan hareket için gereken enerji, adölesan dönemde ise hızlı büyüme nedeni ile gereken enerji ihtiyacı yağ dokusundaki artış ile doğa tarafından dengelenmiştir. Ancak bu dönemde oluşan yağ hücreleri sonradan kaybolmazlar (21). Bu yüzden çocukluk çağındaki obezite; erişkin obezitesi için son derece önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (22).

2.3.4. Etiyolojiye Göre

2.3.4.1. Basit Obezite (Ekzojen Obezite)

Obez çocukların büyük bir kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur. Bu grup basit obezite veya ekzojen obezite olarak isimlendirilir. Çocukların çoğunda belirti yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitelerde ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyidir ancak anormal artmış da değildir.

Şişmanlığın hızla artışıyla önemli etkilere sahip olan beslenme alışkanlıklarında gözlenen değişimdir. Şehirde yaşayan çocukların yaklaşık yarısı öğlen yemeklerini ev dışında yemektedir. Çoğunluğu ise "fast food" tipi beslenmek zorunda kalmaktadır. Ayrıca kentte çok katlı konutlarda yaşama, oyun alanlarının yetersizliği, okullarda artmış bilgi yükü ve ödevler, seçme sınavlarına hazırlanma, televizyon seyretme ve bilgisayar kullanımının, çocukların hareketlerini kısıtladığı gösterilmiştir (23).

2.3.4.2. Sekonder Obezite (Endojen Obezite)

Hormonal veya genetik bir bozukluğa bağlı olarak gelişen obeziteye sekonder veya endojen obezite denir. Obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar ekarte edilmelidir. Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler % 1' den daha az bir grubu oluşturmaktadır.

Tablo I. Sekonder Obezite nedenleri (24)

1-Genetik sendromlar a. Prader-Willi Sendromu b. Laurence-Moon-Biedl Sendrom c. Down Sendromu d. Cohen Sendromu e. Carpenter Sendromu f. Alström Sendromu g. Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu h. Beckwith-Wideman Sendromu	2-Endokrin nedenler a. Cushing Sendromu b. Hiperinsülinizm c. Büyüme hormonu eksikliği d. Hipotiroidi e. Psödohipoparatiroidizm f. Hipogonadal sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu)
3-Hipotalamik bozukluklar a. Tümörler (kraniofaringioma) b. Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz) c. Travma d. İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz) e. Fröhlich Sendromu	4-İlaçlar a. Glukokortikoidler b. Trisiklik antidepresanlar c. Siproheptadin d. Antitiroid ilaçlar e. Fenotiazin, sodyum valproat f. Östrojen, progesteron g. Lityum

2.4. Obezitenin ölçüm yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır.

2.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

Vücut yağının direkt olarak ölçümüne olanak sağlayan yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir. Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, emin, kolay tekrarlanabilen olması idealdir. Vücuttaki yağın direkt ölçümü aşağıdaki yöntemlerle yapılır (25).

1. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması
2. Toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması
3. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi
4. Nöron aktivasyonu tekniği
5. Vücutun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması

6. Manyetik rezonans görüntüleme
7. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi
8. Ultrasonografi tekniği

2.4.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü (Antropometrik Ölçümler)

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir.

2.4.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)

$$\text{Rölatif Ağırlık} = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

2.4.2.2. Vücut kitle indeksi (VKİ)

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$$

Vücut kitle indeksi obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metot olarak kabul edilmektedir.

Çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir ve yaşa ve cinse göre hazırlanan VKİ'nin persentillerine göre değerlendirilir (26).

2.4.2.3. Çevre ölçümleri

En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel, kalça ölçümleri ve bel/kalça oranı yağ dağılımını göstermede iyi bir yol gösterici olarak görülmektedir. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değer; erkeklerde 0,95'i, kızlarda ise 0,8'i geçmemesi gerekir (16).

2.4.2.4. Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK) Ölçümü

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Deri kıvrım kalınlığı kaliper denen özel aletlerle değerlendirilir. En sık kullanılanlar “Harpenden” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Metodun basit oluşu, çabuk kullanılabilme ve travmatik olmama özellikleri yanında vücut yağ kitlesini belirleyen doğrudan yöntemlerle yüksek derecede uyum göstermesi nedeni ile gerek klinikte gerekse saha araştırmalarında kullanılmaktadır (27,28).

En sık triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85. persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir.

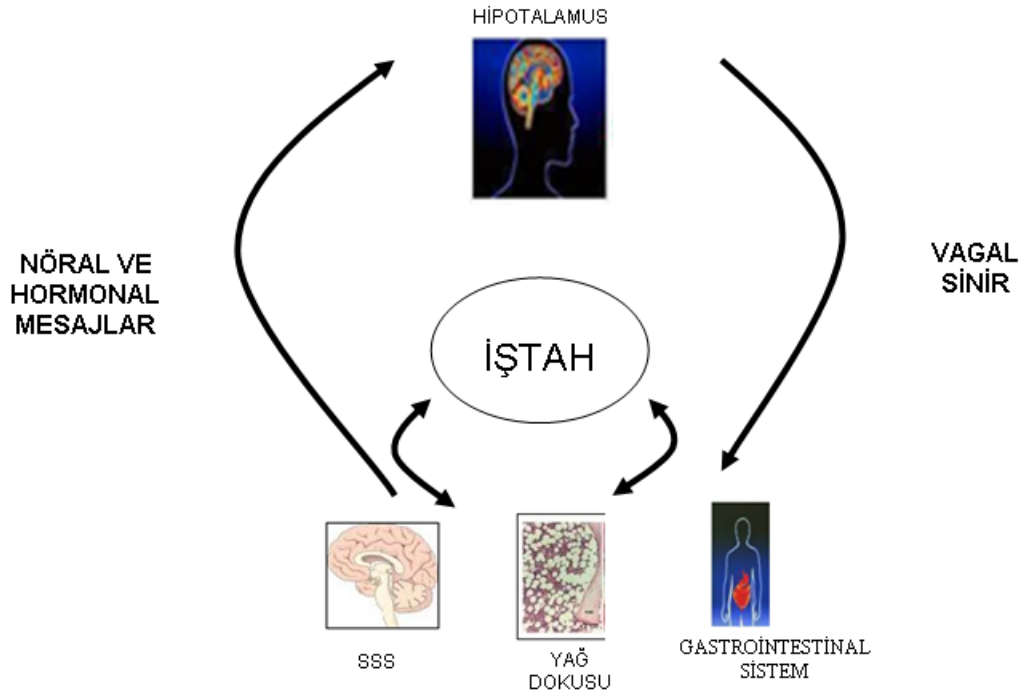
2.5. Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi

Organizmada vücut ağırlığının sabit kalmasını sağlayan çeşitli düzenleyici mekanizmalar vardır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda uzun süreli açlık ya da aşırı beslenme durumlarında çeşitli uyum mekanizmalarının rolü olduğu saptanmış; bunlardan bazılarının moleküler temelleri aydınlatılmıştır.

Bu dengenin sağlanmasında; yağ dokusu, gastrointestinal sistem ve karaciğerden çıkan nöral, hormonal mesajlar, görsel ve duyuşal uyarılar, plazma glukoz ve serbest yağ asidi düzeyi gibi mesajlar rol almaktadır (29). Hipotalamus, bu nöral ve hormonal mesajları alan, sentezleyen ve uygun cevabı vagus siniri aracılığı ile vücuda veren beynin en işlevsel bölgesidir. Yapılan çalışmalarda hipotalamusun ventromedial (VMH) çekirdeğinin uyarılmasının gıda alımını baskıladığı, lateral hipotalamik çekirdeğin (LHA) uyarılmasının ise ters etki yaptığı gösterilmiştir (30). Beslenme ile ilgili merkezler uyumla çalışıp vücut ağırlığının oldukça dar sınırlar içinde sabit tutulmasını sağlarlar.

Tablo II. Açlık ve tokluk merkezini etkileyen faktörler (31)

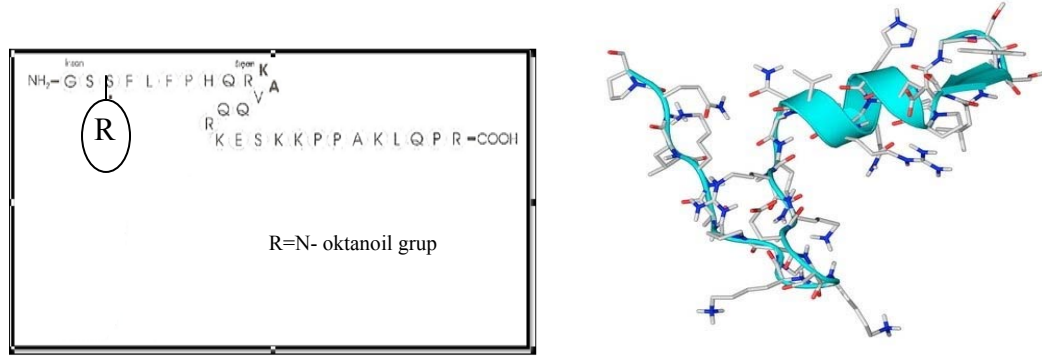
Yemeyi arttıran, açlık duyusu oluşturan (oroksejenik) faktörler	
SANTRAL	PERİFERİK
Nöropeptid Y Büyüme hormonu salıverici hormon β endorfin Agouti-related peptid Galanin	Mide <ul style="list-style-type: none"> • Ghrelin Gonadlar <ul style="list-style-type: none"> • Progesteron
Yemeyi azaltan, tokluk duyusu oluşturan (anoroksejenik) faktörler	
SANTRAL	PERİFERİK
Kortikotropin salıverici hormon (CRH) Melanosit stimule edici hormon Serotonin Noradrenalin Dopamin	Gastrointestinal sistem <ul style="list-style-type: none"> • Kolesistokin (CCK) • Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) • Pankreatik polipeptit Yağ dokusu <ul style="list-style-type: none"> • Leptin, adiposin, satiesin, obestatin Östrojen (gonad)

**Şekil 1.** Enerji metabolizmasının düzenlenmesi

2.6. Ghrelin

2.6.1. Ghrelinin Yapısı

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve Kangawa tarafından büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün doğal ligandı olarak tanımlanmış bir peptiddir. Geni; 3. kromozomda bulunan 4 ekzon ve 3 introndan oluşan GHRL genidir (32).



Şekil 2: Ghrelinin yapısı (33)

Preproghrelin 117 aminoasitten oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir dizi işlemde geçer ve üçüncü pozisyonundaki serine n-octanoyl eklenir. Böylece biyolojik olarak aktif hale gelir. Post translasyonel değişim sonrası, 28 aminoasit ve 3314 dalton moleküler ağırlığa sahip olan etkin formu olan ghrelina dönüşür (34).

2.6.2. Ghrelinin Dokularda Dağılımı

Ghrelin üretimi ile ilgili vücutta iki hücresel alan tanımlanmıştır. Birincisi gastrik fundustur ki büyük oranda ghrelin üretiminin yapıldığı yer bu alandır. İnsitu hibridizasyon, immüno histokimyasal analizlerle daha ileri incelemeler yapılmış ve midede submukozal tabakada birbirinden farklı endokrin hücre tipleri olduğu saptanmıştır. Bu hücreler oksintik bez hücreleri olarak adlandırılmıştır ve yuvarlak, sıkı elektron yoğunlukta granüller içerirler. Bu granüller ghrelinle doludurlar. Ghrelin içeren bu hücreler kapillerlerin uç kısımlarında bulunur fakat lümenle bağlantısı bulunmaz. Bu da sekresyonun intestinal lümen içine değil, plazma içine doğru olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, dolaşımda bulunan ghrelinin majör kaynağı midedir (35).

Ghrelin üretiminde temel olan ikinci alan santral sinir sistemindeki nöronal hücre grubudur (36,37). Ghrelinin invitro olarak hipotalamustan potasyum klorid kanallarının depolarizasyonu ile salındığı gösterilmiştir. Lateral hipotalamus, arkuat, ventromedial,

dorsomedial çekirdek, endodermal tabaka ve üçüncü ventrikülden salgılanmaktadır. Arkuat nükleustaki ghrelin içeren nöronlar Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP)'yi aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır (36).

Ayrıca hipofiz, immün hücreler, duodenum, jejunum, ileum, kolon, akciğer, plasenta, overler, testis, pankreas ve böbrekte ghrelinin ekspresyonu edildiği gösterilmiştir (38).

2.6.3. Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları

2.6.3.1. Endokrin Etkileri

- Büyüme hormonu sekresyonunu artırır.
- Adrenokortikotropik hormon salgılamasını artırır.
- Kortizol salgılamasını artırır.
- Prolaktin salgılamasını artırır.
- Pulsatil LH (Lüteinize Edici Hormon) salgılanmasını inhibe eder.
- Testiküler steroidogenezini ve Leydig hücrelerinde testosteron salgısını düzenler (39).

2.6.3.2. İştah Merkezi Üzerine Etkileri

Hipotalamusun arkuat nükleusunda iştah düzenlenmesinde rol alan ghrelin içeren nöronlar saptanmıştır. Bu lokalizasyon ghrelinin yemek alımını kontrol etmesini sağlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar 3. ventriküle çok yakın dorsal, ventral, paraventriküler ve arkuat hipotalamik nükleuslar arasında ghrelin olduğu gösterilmiştir. Arkuat nükleustaki ghrelin içeren nöronlar Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP)'yi aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır (36).

2.6.3.3. Metabolik Etkileri

- GH salgılamasını artırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (40).
- Sitosolik serbest Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır ve insülin sekresyonunu stimüle eder(41).
- Lipogenezini inhibe eder (42).

2.6.3.3. Diğer Etkileri

Ghrelin diğer etkileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo III. Ghrelinin etkileri (43,44,45,46)

Hedef Organ	Etkileri
Soliter tract nükleus	Nöron aktivitesini artırır. Gastrik motiliteyi artırır. Gastrik asit salınımını artırır.
Dorsomotor nükleus	Nöron aktivitesini artırır. Gastrik asit salınımını artırır.
Arkuate nükleus	NPY ve AGRP salınımı artırır. Nöron aktivitesini artırır. Besin alımını artırır. Uyku düzeninin ayarlanması
Kalp	Kardiyak output artırır. Kardiyak afterloadı artırır. Kardiomyozit apoptozisini azaltır.
Kan damarları	Vazodilatasyon Ortalama arteryel basıncı artırır. Endotelyum apoptozisi azaltır.
Pankreas	Eksokrin sekresyonu azaltır.

2.6.4. Ghrelinin Regülasyonu

Ghrelin salınımını başlıca arttıran ve azaltan durumlar Tablo 4’de sunulmaktadır.

Tablo IV. Ghrelini arttıran ve azaltan durumlar

Ghrelin Salgılanmasını Arttıranlar	Ghrelin Salgılanmasını Azaltanlar
Açlık	Gıda alımı
Düşük VKİ	Yüksek VKİ
Leptin (?)	Glikoz
GHRH	İnsülin(?)
Hipotiroidizm	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS. ghrelin
	Ürokortin –I

Endojen ghrelin düzeyi akut ve kronik nutrisyonel duruma göre değişkenlik gösterir. Açlık, ghrelin düzeyinin yükselmesine sebep olur. Beslenmeden yaklaşık olarak 60–120 dakika sonra ghrelin düzeyi düşer (47). Açlık sırasında ghrelin düzeyinin artması, leptin düzeyinin azalması ile güçlü iştah açıcı etki ortaya çıkar.

Diyet içeriği ghrelin düzeyini değistiren etkenlerden biridir. Düşük yağlı diyetin ghrelin sekresyonu üzerine inhibitör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Yüksek karbonhidratlı diyet, yüksek yağlı diyete göre ghrelin düzeyinde daha fazla azalmaya neden olmaktadır. Fizyolojik miktarda oral esansiyel aminoasitler veya proteinli beslenme ghrelin düzeyinde düşmeye sebep olmamaktadır (48).

2.6.5. Ghrelin ve obezite

İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (49,50). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (51).

Ghrelin, periferik verilmesiyle insanlarda iştahı arttırdığı saptanan ilk ve tek hormondur (52). Bu da ghrelinin hipotalamustaki bölgeleri indirek yolla uyardığını düşündürür.

2.7. Yağ Deposu ile İlgili Hormonlar

Günümüzde adipoz dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, çeşitli metabolik uyarıları algılayan ve tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılayan bir doku olduğu bilinmektedir. Adipoz doku adipositokinler ya da adipokinler olarak adlandırılan biyolojik yönden aktif çeşitli moleküller salgılar. Adipositokinler içerisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), adiponektin, leptin, resistin, adiponectin, kompleman faktör C3Q ve faktör B, interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (HBEGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer alır (53,54).

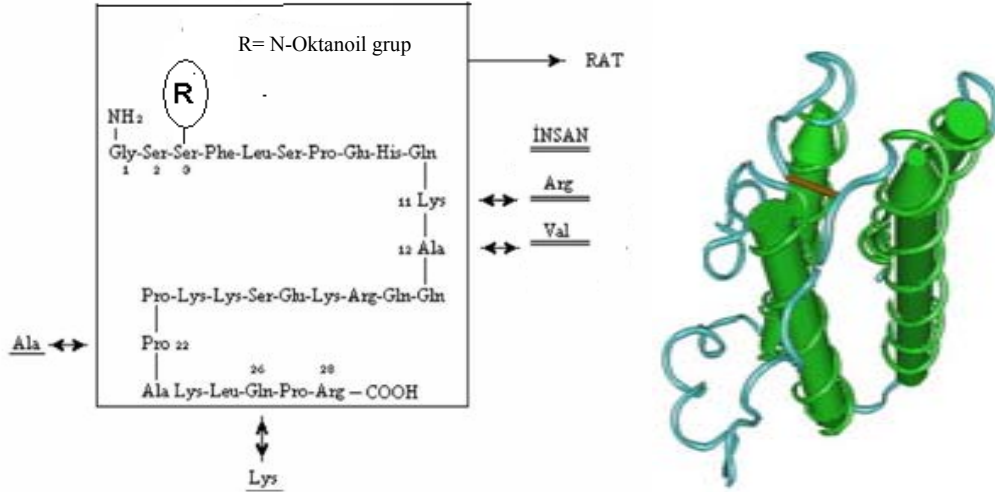
2.7.1. Leptin

İlk kez 1994 yılında tanımlanan leptin, reseptörleri aracılığıyla vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolünü sağlayan, ayrıca puberte ve üremede de önemli fonksiyonları olan yağ dokusundan sentezlenen bir hormondur (55).

2.7.1.1. Leptinin Yapısı

Ob geni insanlarda 7'inci kromozomun uzun kolunun 31'inci (7q31) bölgesindedir. Bu genin DNA'sı 15000 baz çifti içerir, üç ekzon ve iki introna sahiptir. Leptini kodlayan baz dizisi 2'inci ve 3'üncü ekzonlarda bulunur.

Serbest halde veya leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak plazmada dolaşır (56).



Şekil 3. Leptinin yapısı (57)

Leptin 167 aminoasit içeren; 21 aminoasidini amino terminal sekretuar sinyal parçasının oluşturduğu, 16 kDA ve yüksek oranda hidrofilik bir proteindir. İşlem sırasında sinyal parçası çıkartılır ve dolaşımdaki leptin 146 aminoasitli bir protein olarak kalır (58).

2.7.1.2. Leptinin Dokularda Dağılımı

Leptin mRNA ekspresyonu dokuya özeldir. Çünkü leptin mRNA ekspresyonu sadece beyaz adipoz dokuda yüksek düzeyde bulunur. Leptin kahverengi dokusunda çok az bulunur ve muhtemelen beyaz yağ dokusu ile kontaminasyonuna bağlıdır (56,59). Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli, koryokarsinoma hücreleridir (60).

Leptin reseptörünün mRNA'sı yoğun şekilde arkuat nükleusta, daha az miktarda ise hipotalamusun ventromedial ve dorsomedial çekirdeklerinde bulunur(60). Santral sinir sistemindeki bu reseptörler aracılığı ile besin alımı ve vücut ağırlığının regülasyonunu sağlar (61).

2.7.1.3. Leptinin Fizyolojik Etkileri

2.7.1.3.1. Beslenme Üzerine Etkileri

- Açlık, leptin düzeylerini azaltır, vücut yağ rezervi beslenme ile düzeltildiğinde leptin düzeyleri normal değerlerine döner. Leptinin invitro adipositler üzerinde lipolitik etkisi olmaktadır (62).
- Yağ dokunun artması ile birlikte leptin düzeyleri artar (63).
- Serum leptin düzeyi ile açlık insülin konsantrasyonu ve insülin rezistansı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Leptinin insülin üzerine genellikle inhibitör etkisi olmaktadır. Bu etkinin sempatik sinir sistem aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (64).
- Egzersiz gibi enerji harcanmasının fazla olduğu durumlarda leptin düzeyindeki değişiklikler ile birlikte besin alımının uyarıldığı ve termogenezisin azaldığı ileri sürülmüştür (64).

2.7.1.3.2. Puberte ve Üreme Üzerine Etkileri

Leptin hormonunun üreme sistemi ile olan bağlantılarını inceleyen ilk çalışmalar; leptin eksikliği olan ob/ob farelerindeki çalışmalardır. Bu fareler seksüel olgunluğa erişemezler ve infertildirler. Üreme ve gonadotropin hormon seviyeleri de düşüktür. Fakat leptin uygulaması sterilitiyi ortadan kaldırdığı görülmüştür (65).

Kadın ve erkeklerde leptin düzeylerinin farklı seviyelerde olması nedeniyle adipoz doku ve üreme sistemi arasındaki etkileşimin farklı cinsiyetlerde androjenik ve östrojenik hormonlar aracılığı ile farklı yollarla oluşabileceği düşünülmektedir (66). Kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve mestruasyondan önce düşmektedir (67). Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır, bu da leptin ekspresyonuna testosteronun negatif etkisi olduğunu düşündürmektedir (68).

2.7.1.3.3. Leptinin Diğer Etkileri

- İnfeksiyon ve inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır (69).

- Leptinin lökosit sentezi üzerine stimüle edici etkisinin yanı sıra, eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir.
- Leptin yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır, eksikliği enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır (70).
- Leptinin, hematopoesis, osteogenesiste destekleyici rol oynadığı düşünülmektedir (71).

2.7.1.4. Leptinin Regülasyonu

Leptinin salgılanışı diüurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olmaktadır (72). Öğlen ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında pik yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bunlar öğünlerden 2–3 saat sonrasına rastlamaktadır. Diüurnal salınımından uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (73).

Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayı ve büyüklüğündeki artış serum leptin konsantrasyonunun artışı ile birliktedir. Kızlar, erkek çocuklardan daha fazla vücut yağ yüzdesine sahiptir. Leptin mRNA üretimi vücut yağ yüzdesi ile direkt olarak ilişkilidir (74).

Uzamış açlık leptin düzeyini önemli ölçüde azaltır ama aşırı beslenme bu düzeyi çok fazla artırır. Diyet kompozisyonu; özellikle makro veya mikronutrient alımı (çinko gibi) ve hormonal faktörler leptin düzeyini düzenler. İnsanda total açlık halinde 12. saatte leptin düzeyi düşerek 36. saatte en düşük değere iner. Uzun süreli insülin infüzyonu veya suprafizyolojik insülin düzeyleri dolaşan leptin düzeyini artırır. Ancak akut insülin enjeksiyonu leptin düzeyinde değişiklik yapmaz (74).

İnvitro olarak glukokortikoidlerin, leptin üretimini arttırdıkları gözlenmiştir. TNF- α , IL-1ve IL-6 gibi sitokinler leptin mRNA' sını ve dolaşımdaki leptin düzeylerini arttırdıkları gözlenmiştir (74).

Deneyisel çalışmalarda bazı durumlarda leptinin kan beyin bariyerini geçtikten sonra etkisini ortaya koyduğu gösterilmiştir. Burada leptin, NPY'nin aktivitesini azaltır böylelikle besin alımının azalmasına, sempatik tonusun ve enerji harcanmasının artmasına neden olur (75).

2.7.1.5. Leptin ve Obezite

Genetik olarak leptin eksikliği bulunan ve şişman olan ob/ob fareler leptin verildiğinde; fizik aktivitelerinin arttığı, yiyecek alımlarını azalarak kilo kaybettikleri, glikoz intoleransının kaybolduğu ve diyabetlerinin düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışmalar, yağ dokusunda

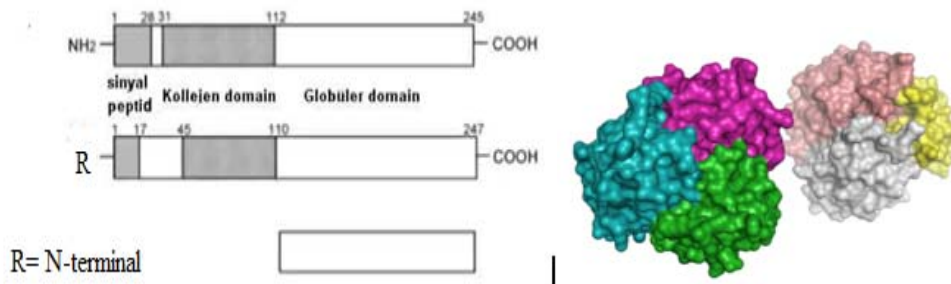
sentezlenerek dolaşıma verilen leptinin beyindeki doyumluk merkezini etkilediğini, vücut yağ dokusu kitlesini ve vücut ağırlığını düzenlediğini düşündürmüştür. Ancak bazı şişman insanlarda, şişman olan ob/ob farelerin tersine leptin düzeylerinin yüksek olarak saptanması şişmanlarda leptinin etkisinin yetersiz olduğunu ya da bir direncin var olabileceğini akla getirmiştir. Böylece şişman insanlarda yağ dokusu kitlesi arttıkça leptin sentezi artmakta ancak doyumluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yine yağ dokusu kitlesi ve leptin sentezi artmaktadır. Nitekim genetik olarak şişman ve diyabetik olan db/db farelerde leptin reseptöründe mutasyon olduğu ve bu farelerin leptin tedavisine yanıt vermedikleri saptanmıştır (76,77).

2.7.2. Adiponektin

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur.

2.7.2.1. Adiponektin Yapısı

Adiponektin geni kromozom 3q27 üzerinde “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)” gen bölgesinden kodlanmaktadır. Adiponektin yağ dokusundan sentezlenir. Yaklaşık 30kDa ağırlığında ve 244 aminoasitten oluşmaktadır. Adiponektin sinyal alanı, kollajene benzeyen N- terminal fibröz domain, bir değişken kısım ve C-terminal globüler domainden oluşur (78). Globüler kısmın 3 boyutlu yapısı TNF-alfa ile benzerlik göstermektedir (79).



Şekil 4. Adiponektinin yapısı (80)

İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (YMA)(80). YMA formu intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımda düşük molekül ağırlıklı (DMA) form baskındır. YMA form glukoz

ve lipit metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur.

2.7.2.2. Adiponektinin Dokularda Dağılımı

Adiponektin, dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0.001'ini oluşturur. Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipokindir, metabolik sendromda anahtar rol oynar (81). Plazmada 2-30 µg/ml seviyesinde bulunur.

2.7.2.3. Adiponektinin Fizyolojik Etkileri

2.7.2.3.1. Glikojen Metabolizması Üzerine Etkileri

- Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (82,83).
- Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar; insülin duyarlılığını arttırır (84).

2.7.2.3.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

- Antiinflamatuvar ve antiaterogenetik etkileri ile aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkileri bulunmaktadır.
- Adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini arttırır ve anjiyogenezi uyarır (85,86).

2.7.2.3.3. Diğer Etkileri

- Adiponektin, endotelyumda adezyon moleküllerinin ve nükleer transkripsiyonel faktör kappa B (NF-kB) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (87).
- Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır (88).
- Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF),

temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır (89,90).

2.7.2.4. Adiponektin ve Obezite

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. Obezitede azalmış plazma adiponektin seviyesi, azalmış mRNA seviyesi ile ilişkilidir (91).

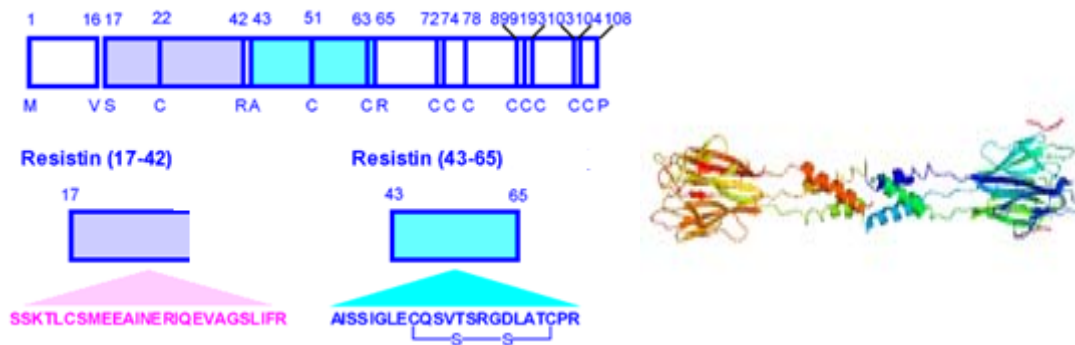
Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de plazma adiponektin seviyesi artmıştır (92,93).

2.7.3. Resistin

Resistin, 2001 yılında bulunmuş olan esas olarak yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan, sisteinden zengin bir proteindir.

2.7.3.1. Resistinin Yapısı

Resistin geni 19. kromozomda kodlanmaktadır ve bu genin ürünü olan öncü molekül 108 aminoasitten oluşmaktadır (94). Resistin, sisteinden zengin C terminal domain proteinleri ailesinin bir üyesidir. Resistin yaklaşık 12 kD ağırlığındadır ve kristal yapısı; birbirine kovalan olmayan etkileşimlerle tutunan çok sayıda subunitten oluşur. Polipeptid; karboksiterminalde disülfid zengin baş domain ve amino terminalde ise alfa heliks yapısında kuyruk domeinden oluşur (95). Üç ayrı polipeptidin kuyruk kısmındaki alfa heliks segmentleri bir araya gelir ve üç zincirli yapılar oluşturur, daha sonra zincirler arasındaki disülfid bağları ile bir araya gelerek heksamer oluştururlar (95).



Şekil 5. Resistinin yapısı (95)

2.7.3.2. Resistinin Dokularda Dağılımı

Resistin mRNA'sı beyaz yağ dokusunda gösterilmiştir. En yüksek resistin konsantrasyonları fare ve ratlarda dişi gonadların yağ dokusunda bulunmaktadır. Bunun

dışında, hipofiz, hipotalamus, adrenal bez, monosit, makrofajlar, iskelet kası, pankreas, gastrointestinal sistem ve sinoviyal sıvıda da olduğu gösterilmiştir (96).

2.7.3.3. Resistinin Fizyolojik Etkileri

3T3-L1 yağ hücreleri, insülin ile stimüle edilen, glukoz taşınmasında rol alan model hücrelerdir. Bu hücrelerin otokrin ve parakrin mekanizmalarının araştırılması, resistinin keşfine neden olmuştur. 3T3-L1 hücreleri, adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nı indükleyerek resistin sentezini uyarmaktadır (97,98).

Resistin, insülin antagonisti gibi çalışan bir hormondur. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (99).

2.7.3.4. Resistin ve Obezite

Resistin adipogenezini inhibe ettiği ve insüline hassasiyeti azalttığı için insülin direnci gelişenlerde ve obezitede kullanılmaktadır (100). Obezlerde fazla kiloların azaltılması ve egzersiz desteğine yardımcı gibi görülmektedir (100).

İnflamasyon, insanlarda plazma resistin seviyesini artıran bir durumdur. İnsanlarda insülin direnci sürecini oluşturan endotokseminin, dolaşımdaki resistin düzeylerinde yükselişe yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnflamatuvar endotoksinler, obezlerde primer makrofajlardan resistin salınımını uyarmaktadır (101).

2.8. Obezitenin Komplikasyonları

Çocukluk çağı obezitesi, ileri yaşlarda birçok komplikasyona yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar Tablo 5 ' te özetlenmiştir.

Tablo V. Obezitenin komplikasyonları (2,3)

Sistem	Komplikasyonları
Kardiyovaskuler	Hipertansiyon, dislipidemi
Dermatolojik	Akantozis nigricans
Endokrinolojik	Hiperinsulinemi, insulin rezistansı, Tip II DM, erken menarş, polikistik over sendromu
Gastrointestinal	Kolelitiiazis , hepatik steatozis
İmmunolojik	Hücrel immünite azalır
Kas iskelet sistemi	Gut, osteoartrit, kapital femoral epifiz kayması
Neoplastik	Kadınlarda meme, endometrium,serviks, safra kesesi ve over kanseri Erkeklerde kolon, rektum ve prostat kanseri
Obstetrik	Hipertansiyon, uzamış eylem
Pulmoner	Obstruktif uyku apnesi, primer alveoler hipoventilasyon, pulmoner fonksiyon bozukluğu, kanser
Artmış mortalite	Serebrovaskuler hastalık, koroner kalp hastalığı, DM

2.8.1. Obezite ve Tiroid Hormonları

Obezlerde tiroid fonksiyonları genelde normaldir. Ancak bazı çalışmalarda T3 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükseliği periferik T4' ün T3' e dönüşümünün artmasına bağlıdır. T3 düzeyindeki artışa hipofizer direnç söz konusudur ve bazal TSH düzeyi genelde normaldir. TRH' ya TSH artmış, azalmış veya normal olabilir. TSH yüksek bulunduğunda hipotroidi ekarte edilmelidir (102-104).

2.8.2. Obezite ve Dislipidemi

Yapılan araştırmalarda, obez hastalarda kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) arttığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azaldığı gösterilmiştir (1,2,105,106).

2.8.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline normalin altında bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması olarak tanımlanabilir (107).

Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik etkisinin veya insülin duyarlılığın azalması olarak tarif edilir.

İnsülin direnci insüline yanıtı yağ, karaciğer, iskelet ve kalp kası gibi dokulardaki insülin sinyal ileti yollarındaki yetersizlik olarak da tanımlanabilir (108). İnsülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir (108,109). İnsülin direnci, insülin tedavisi alan hastalarda anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir.

İnsülin duyarlılığı yaş, ağırlık, özellikle abdominal olmak üzere vücut yağ oranı, fiziksel aktivite ve ilaç alımı gibi pek çok faktörden etkilenir.

İnsülin direncine yol açan faktörler, kalıtsal ve edinsel faktörler olarak iki ana başlıkta incelenebilir.

1- Kalıtsal faktörler

Tip 2 diyabette genetik geçiş oldukça yüksektir ve insülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutar. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda hastalığa duyarlılığın %60-90'ından genetik faktörlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Bazı ailelerde insülin direncinin kuşaklar boyu iletilmiş olması, insülin direncinde genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir (110).

Tablo VI. İnsülin direncinde rol aldığı bilinen gen defektleri.

- | |
|---|
| <p>I. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)</p> <p>II. Hekzokinaz (Glikokinaz) gen defektleri</p> <p>III. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm</p> <p>IV. Glikoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar</p> <p>V. Glikojen sentetaz geni mutasyonu</p> <p>VI. Glukagon reseptör geni mutasyonu</p> <p>VII. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları</p> <p>VIII. Mitokondriyal DNA hastalıkları</p> |
|---|

2- Edinsel faktörler

Günümüz sanayileşmiş toplumlarında özellikle sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam şekli ve obezite başta olmak üzere pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir. İnsülin direnci ile ilgili edinsel faktörler tablo 5'teki şekilde özetlenebilir (111).

Tablo VII. Edinsel insülin direnci nedenleri (111)

<p>Fizyolojik Nedenler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Puberte 2. Yaşlılık 3. Hamilelik 4. Uzun süreli yatak istirahat <p>İlaçlar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Steroid 2. Beta bloker diüretik, 3. Oral kontraseptif <p>Metabolik Nedenler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tip 2 DM 2. Kontrolsüz Tip 1 DM 3. Diyabetik ketoasidoz 4. Ağır malnütrisyon 5. Obezite 6. Hiperürisemi 7. Aşırı alkol kullanımı 8. Dislipidemi 9. İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi <p>Endokrin Bozucular:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doğal bozucular (fitoöstrojenler) 2. Yapay bozucular (Dioksinler, Furonlar, Fitalatlar, Biosidler) 	<p>Endokrin Dışı Nedenler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esansiyel hipertansiyon 2. Kronik üremi 3. Kronik karaciğer yetmezliği 4. Romatoid artrit 5. Kronik kalp yetmezliği 6. Miyotonik distrofiler 7. Neoplastik kaşeksi 8. Kronik inflamasyon 9. Travma 10. Yanık 11. Sepsis 12. Cerrahi 13. Sigara kullanımı 14. Enfeksiyonlar 15. Sedanter yaşam <p>Endokrin Nedenler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tirotoksikoz 2. Hipotiroidi 3. Cushing sendromu 4. Feokromositoma 5. Akromegali 6. Polikistik over sendromu
--	---

2.8.3.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Bugün insülin direncini ölçmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ‘Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR)’ yöntemidir (112). Aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık İnsülini (Uiu/ml)} \times \text{Açlık Kan Şekeri (mg/dl)} \times 0.0555}{22.5}$$

Bu değer 2.5’ un üzerinde ise insülin direnci olarak kabul edilmektedir.

Diğer kullanılan yöntemler :

Sekiz saatlik açlık sonrası;

- İnsülin(pmol)/ Glukoz(mmol) >22
- Glukoz(mg/dl)/ İnsülin(uIU/ml) <6
- İnsülin(pmol)/C-peptid(pmol) >0.1

bulunması periferik insülin direncinin bir göstergesidir (112).

2.8.3.2. Obezite ve İnsülin Direnci

Obezlerde insülin düzeyi obezite şiddeti ve süresi ile paralellik gösterir. İnsülinin artma nedenleri; pankreastan fazla miktarda salınması ve reseptör düzeyinde bağlanmasının azalmasıdır (113). Hiperinsülinemi lipoliz inhibisyonu yolu ile obezitenin devam etmesine neden olur. Obezlerde insülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, post reseptör düzeyinde bozulma ile birlikte glukoz taşıyıcılarından GLUT-4’ün azalması da rol oynar. Etkili diğer faktörler ise; artan serbest yağ asitleri, TNF- α ve resistindir (113). Serbest yağ asitleri glukozla yarışa girerek periferal dokuların glukoz kullanımını engeller, glukozun pankreastan salınımını arttırır. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini arttırmaktadır.

Vücut ağırlığında %35-40’lık bir artış insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur (114). İnsülin direnci, glukoz intoleransı ve Tip 2 DM’ a dönüşür. T2 DM’lilerin 1. derece yakınları, genetik komponentin işe karışması nedeniyle, obez olmasalar dahi, herhangi bir zamanda insülin direnci geliştirir (115).

2.9. Obezite ve İnflamasyon

Her yaştan obez çocukta düşük düzeyde kronik bir inflamasyon olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu bağlamda en genç obez çocuk bile, obez olan bir yetişkinden farklı değildir. Dolaşımdaki akut faz reaktanları ve sitokinler, ölçülen inflamasyonun derecesi hakkında bize

bilgi verir. Yapılan araştırmalar, insülin direnci, dislipidemi, alkolik olmayan yağlı karaciğer, aterosklerozis, hiperkoagülasyon gibi obeziteye eşlik eden pek çok hastalıkta sitokinler ile inflamasyonun korelasyon gösterdiği ispatlanmıştır. Özellikle insülin direnci ve aterosklerozisin patogeneğinde kronik inflamasyonun büyük rol aldığı gösterilmiştir. Obez çocuklarda dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler ve CRP ile obezite komplikasyonları arasındaki korelasyon da çalışılmıştır. Obez çocuklarda yağ dokusunun artmasına bağlı TNF α düzeyleri yükselir (116-118). Artmış TNF α seviyeleri CRP sentezini uyarır.

2.10. C reaktif Protein (CRP) ve Obezite

CRP ilk kez 1930'da Tillet ve Frances tarafından, Streptococcus Pnömonia'nın polisakkarit C'si ile presipitat oluşturan bir madde olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bunun pnömokokal pnömoniye özgü olmadığı ve diğer akut enfeksiyonlarda da görülebileceği anlaşılmıştır.

2.10.1. CRP' nin Yapısı

CRP pentamerik bir protein olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. CRP' nin; doku yıkımlarında açığa çıkan fosfokolin ve histon proteinleri gibi hücre komponentlerini tanıdığı, klasik kompleman yolunu aktive ettiği, hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar yolaktaki immün sistem hücrelerinin Fc-gama reseptörüne bağlanarak onlarla etkileştiği ve davranışlarını düzenlediği bilinmektedir (119).

2.10.2. CRP' nin Dokulara Dağılımı

CRP bakteriyel enfeksiyon, inflamasyon, doku nekrozu ve travma gibi durumlarda karaciğer tarafından IL-6 ve diğer sitokinler uyarısı ile sentezlenir. Doku incinmesinden sonra ilk 4 saati içinde yükselmeye başlar (119). Bu süre, molekülün sentezi için geçen süredir ve bu da karaciğer deposunun olmadığını gösterir (120). Seviyesi insanlardaki 19 saat gibi kısa bir yarı ömründen dolayı ancak 24-72 saatte doruk düzeye ulaşır. Plazma düzeyi 100-1000 kat artabilir (121).

Yakın zamana kadar sadece interlökin uyarısıyla karaciğerde yapıldığı sanılmakta iken, son çalışmalar koroner arter düz kas hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda da CRP sentezi yapıldığını ortaya koymuştur (122).

2.10.3. CRP' nin Fizyolojik Etkileri

Aterosklerotik damarlardaki CRP mRNA düzeylerinin, karaciğerdeki ve sağlıklı damarlardaki düzeylerine oranla 7 ile 10 kat arttığı tespit edilmiştir. Aterosklerotik plağın erken oluşum fazlarından plak rüptürüne kadar her aşamadaki kronik inflamasyon sürecinin artmış CRP düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (122, 123). Bu konuda CRP en ümit verici parametre olarak görülmektedir (124-126). Miyokard hasarında önemli bir inflamatuvar reaksiyonu tetikler. CRP gibi inflamatuvar belirteçler, miyokard nekrozunun derecesini gösterir ve akut miyokard infarktüsünün kardiyak sonuçları ile bağlantılıdır (127).

CRP, yeterli standardizasyonu ve öngörücü değeri olan tek inflamatuvar belirteçtir. Bu bağlamda mevcut araştırmalara dayanarak CRP değerlerine göre risk sınıflaması oluşturulmuştur. CRP düzeyi < 1 mg/L düşük, 1-3 mg/L artan, >3 mg/L yüksek kardiyovasküler hastalık risk olarak tanımlanır. CRP'nin metabolik sendrom ve diyabet gelişmesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (128).

2.10.4. CRP ve Obezite

Obezitenin derecesi ile sitokin konsantrasyonları ve CRP düzeyleri arasında doğrusal yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (128,129). Adipoz doku kaynaklı TNF- α ve IL-6, CRP artışında etkilidir (130). VKİ'de azalmanın; CRP değerlerde azalmaya neden olduğu ve buna bağlı ateroskleroz riskinin azalttığı görülmüştür (129).

Obezitede görülen kronik inflamasyonun; dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş fibrinolizis, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabet gibi obezitenin komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır (128). Kronik CRP yükselmesinin, bütün bu komplikasyonların gelişiminde iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

2.11. İnterlökin 1 (IL-1) ve Obezite

IL-1, inflamatuvar, metabolik, fizyolojik, hematopoetik ve immunolojik geniş spektrumlu özellikler taşıyan iki polipeptid için kullanılan bir terimdir (130).

2.11.1. İnterlökin 1' in Yapısı

IL-1 'in iki formu (IL-1 α ve IL-1 β) farklı gen ürünleri olmasına rağmen, her ikisi de aynı hücre yüzey reseptörlerini tanır, ancak değişik biyolojik aktivitelere sahiptir. IL-1 α , 150 aminoasitten oluşur, esas olarak (%75) hücre içinde bulunur. IL-1 β , 153 aminoasitten oluşur

ve hücre dışı ortama uyarı sonucu salınır (130). IL-1 α ve IL-1 β genleri 2. kromozomda üzerinde olup sırasıyla 12 ve 9.7 kbaz DNA içerir (130).

2.11.2. İnterlökin 1' in dokularda dağılımı

Eritrosit ve trombosit haricindeki tüm hücreler IL-1 sentezi yapabilir. Aktive monositler ve makrofajlar IL-1 sentezinden sorumlu primer hücrelerdir. IL-1 için iki farklı yüksek afiniteli hücre membran reseptörü vardır (Tip 1 ve 2). Hem IL-1 α hem de IL-1 β , her iki IL-1 reseptörüne (IL-1 ra) eşit ağırlıkta olmasa da bağlanabilir. Tip 1, IL-1 reseptörleri yaklaşık 80 Kd ağırlığında olup T lenfositler, endotel ve epitel hücrelerle, kondrositler üzerinde bulunur. Tip 2 IL-1 reseptörleri 56 kD ağırlığında olup B lenfositler, nötrofil ve makrofajlarda bulunur. IL-1, reseptöre bağlanarak fosfolipaz A' yı aktive eder, kalsiyumun hücre içine girişine neden olur, CAMP sentezinin fosfoinositol metabolizmasını ve ornitin dekarboksilaz aktivitesini artırır (134). Herhangi bir hücrenin uyarılması özellikle monositlerden olmak üzere IL-1 gen ekspresyonunu uyarır. IL-1 kendi sentezini otokrin ve parakrin yolla artırabilir. TNF- α ve Lökotrien B4 IL-1 sentezini artırırken, prostaglandin E2 tam tersi etkiye sahiptir (131).

2.11.3. İnterlökin 1' in Fizyolojik Etkileri

Yapılan araştırmalarda, IL-1 α ve IL-1R düzeyleri, fazla ağırlıklı ve diyabetli hastalarda yüksek bulunurken, IL-1 β düzeyleri düşük bulunmuştur(132). IL-1 α adipositlerde insülinin etkilerini inhibe etmektedir. IL-1 β ise pankreas hücrelerinde sitotoksik etki göstererek insülin salınımını inhibe etmektedir (133) IL-1 α , hücreler bağlı bulunmaktadır. IL-1 β ise dolaşımda bulunmaktadır. IL-1 β selektif antagonistler; pankreasta sitotoksik etkileri inhibe ederek Tip 2 diabet tedavisinde kullanılmaktadır (134).

2.11.4. İnterlökin 1 ve Obezite

Obezitede subklinik kronik bir inflamasyon söz konusudur. Yağ dokusu sadece trigliserit deposu değil, aynı zamanda birçok peptid ve sitokini dolaşıma veren sekretuar bir organdır. Adipoz dokunun artması ile birlikte proinflamatuvar sitokinler (TNF- α ve IL-6 vs..), daha az miktarda da antiinflamatuvar proteinler (adiponektin vs...) artmaktadır (135). Obez ve fazla ağırlıklı hastalarda IL-1 ailesinin sitokinlerinin de arttığı görülmüştür. IL-1 ailesinde; IL-1 α , IL-1 ra, IL-1 β ve IL-18 vardır. IL-1 β ve IL-18 proinflamatuvar sitokinler iken adipoz dokudan üretilen IL-1ra ise anti-inflamatuvar özelliğe sahiptir. IL-1ra, IL-1 reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanır ve IL-1 ' in proinflamatuvar etkisini antagonize eder. Obez hastalarda, IL-1ra seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür (136).

Yapılan diğer bir araştırmada, bel çevresi gibi visceral yağlanmayı gösteren antropometrik ölçümler ile IL-1ra düzeylerinin korele olduğu görülmüştür. Bu korelasyonun IL-1 aksının aktivasyonu bağlı erken endojen bir koruma mekanizması olarak geliştiği düşünülmüştür (137).

Obezite, son dönemde hızla artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur. Obeziteye bağlı komplikasyonlar da giderek artmaktadır. Uzun dönemde maliyetin, morbidite ve mortalitenin yüksek oluşu, komplikasyonların gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve obezitenin takibi için yeni belirteçlerin bulunması açısından yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 01.06.2010-01.12.2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.1. Hastaların Seçimi:

Endokrin polikliniğe aşırı kilo alımı ile başvuran çocuklardan;

- a. VKİ yaşına ve cinsiyetine göre 95. persentilin üzerinde olan,
- b. Pubertal evresi 4-5 olan,
- c. Boyu aile ortalamasına göre kısa ve mental retardasyonu olmayan, obeziteye yol açan hastalığı (hipotroidi, Cushing hastalığı, polikistik over sendromu vb...) bulunmayanlar araştırmaya dahil edildi.

Bu koşulları sağlayan yaş ortalamaları 14.0 yıl (10.46-17.55) olan 41 kız ve 14.15 yıl (9.34-17.08) olan 24 erkek hasta araştırmaya alındı.

Tanner evrelemesine göre erkeklerde testis volümü evre 4 pubertede 15-19 ml, evre 5 pubertede ≥ 20 ml' dir. Kızlarda, Tanner 4 evresinde meme başı ve areola memenin üzerinde kontur oluşturan ikinci bir çıkıntı gibi görülürken Tanner 5 evresinde ise yetişkin normal meme görünümündedir (138,139). Bu koşulları sağlayan hastalar araştırmaya alındı.

Bel/kalça çevresi oranı; erkeklerde 0.95, kızlarda 0.85' in üstünde olan hastalar santral obezite, altında olanlar ise periferik obezite kabul edildi (16).

3.2. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Hastaların ağırlıkları, 'Tanita Body Composition Analyzer model TBF-300' marka tartı ile ölçüldü. Bu tartı yardımıyla hastalar vücut kompozisyonlarının ölçülüp değerlendirilmesinde ayakta-ayağa bioelektrik impedans analizi (BİA) yöntemi uygulandı. BİA, yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemidir. BİA cihazı ile vücut yağ yüzdesi (%), yağ ağırlığı, yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut ağırlığının % olarak sıvı seviyesi, toplam vücut su miktarı, bazal metabolik oran (tahmini), ortalama enerji gereksinimi (tahmini), beden kitle endeksi, akım geçişine karşı vücut direnci (impedans) belirlendi (140).

Hastaların boy ölçümleri ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde ve baş Frankfurt düzleminde iken Harpenden Stadiometresi kullanılarak 0.1cm hassasiyetle, ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı.

VKİ, ağırlık (kg)/ boy² (m) formülü ile hesaplandı. Yaşına ve cinsiyetine göre 95. persentilin üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırıldı (23).

Hastaların bel ve kalça çevreleri esnemeyen bir mezura ile ölçüldü. Bel çevresi ayakta dururken alt kaburga kenarı ile krista iliaca arasındaki orta hattan ölçülmüştür. Kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi (141)

Deri kıvrım kalınlığı 0.2 mm aralıklarla ölçüm yapabilen ‘MSD Caliper Profi’ model Holtain Skinfold Kaliper ile ölçüldü. Triseps ve suprailiak deri kıvrım kalınlıkları ölçüldü. Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü, sol koldan akromion ile olekranon arasındaki orta noktadan yapıldı. Dirsek 90⁰ C fleksiyonda iken orta nokta işaretlendi, sonra kol serbest bırakıldı. Bu noktanın 1 cm yukarısındaki deri ve alttaki yağ dokusu iki parmak arasında kavrandı ve alttaki kas dokusundan ayrıldı. Kaliperin ağzı işaretlenen noktaya kol uzun eksenine dik açı ile uygulandı. Suprailiak deri kıvrımları, iliak kemiğin hemen üzerinden midaksiller hattan ölçüldü. Deri buranın posteriorundan deri kıvrımlar doğrultusunda tutuldu. Her hastada iki kez ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı. Bu iki ölçüm arasındaki fark fazla ise üçüncü bir ölçüm yapılır ve birbirine yakın iki değer ortalaması alınır. Deri kıvrım kalınlıkları, yaşına, cinsiyetine ve ölçüm yerine uygun persentil eğrileri ile değerlendirildi.

Hastalar ayda bir kontrole çağırılarak üç ay takip edildi. Her kontrolde boy, kilo, VKİ, deri kıvrım kalınlıkları, bel ve kalça çevresi ölçümleri tekrarlandı. Kilo kaybeden hastaların, başvuruda ve üçüncü ayın sonunda karşılaştırılması yapıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması

Çalışmaya alınan hastalardan ilk başvurduklarında ve üçüncü ayın sonunda en az sekiz saat açlık sonrası sT4, TSH, lipidler, CRP, glukoz, insülin rutin olarak çalışıldı. Ghrelin, leptin, adiponektin, resistin, IL-1 α ve IL-1 β için alınan kanlar ise saklanıp daha sonra çalışıldı.

Bütün kan örnekleri alındıktan sonra öncelikle oda ısısında 10 dakika bekletildi. Kanlar tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. EDTA'lı olan hemogram tüpüne alınan 2 cc kan örneğine 1000 Ü Aprotinin katılıp +4°C' de 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatant kısımdan 200-250 µL ependorf tüpüne alınıp -80°C'de leptin için muhafaza edildi. İkinci bir ependorf tüpüne 500 µL alınıp üzerine 50µL HCL katıldı ve -80°C'de ghrelin için saklandı. Artan plazma da başka bir ependorf tüpünde -80°C'de muhafaza edildi.

Biyokimya tüpünde santrifüj edilen kandan adiponektin, resistin, interlökin 1α ve interlökin 1β çalışmak için ependorf tüpüne serum ayrılarak -80°C'de muhafaza edildi.

Bütün serum ve plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -80 °C'de donduruldu. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece -20 °C'de bekletildikten sonra +4 °C'ye konularak çözümleri sağlandı.

Serum serbest T4 ve TSH düzeyleri, "electrochemiluminescence enzim immünassay" yöntemi ile E170 ROCHE otoanalizöründe kendi özel orijinal kitleri ile çalışıldı. HDL, LDL, kolesterol, trigliserid "spektrofotometrik" yöntemle "Cobas 8000" otoanalizöründe kendi orijinal kitleri ile çalışıldı. Sensitif CRP, Dade Behring BN2 sistemi içinde immunoturbidimetrik yöntemle kendi orijinal kitleri ile çalışıldı.

Ghrelin, 'Ghrelin(Human) EIA Kiti' (Katolog numarası: EK-031-30; Lot numarası: 602236) ile; leptin, 'Leptin (Sandwich) ELISA kiti' (Katolog numarası: EIA-2395, Lot numarası 45K110) ile çalışıldı. Adiponektin, 'Assay Max Human Adiponektin Elisa Kiti' (Katolog numarası: EA500-1, Lot numarası: 11011008) ile; resistin, 'Assay Max Human Resistin Elisa Kiti' (Katolog numarası: ER1001-1, Lot numarası:108571016) ile çalışıldı. İnterlökin 1-α, 'Assay Max Human Interleukin 1-α Elisa Kiti' (Katolog numarası: EI2301-1, Lot numarası: 10601030) ile; İnterlökin 1-β, 'Assay Max Human Interleukin 1-β Elisa Kiti' (Katolog numarası: EI2200-1, Lot numarası: 0840906F1) ile çalışıldı.

Serum glukoz düzeyleri "spektrofotometrik" yöntemle "Cobas 8000" otoanalizöründe, serum insülin düzeyleri "chemiluminescence enzim immünassay" yöntemi ile "IMMULITE 2000" otoanalizöründe kendi orijinal kitleri ile çalışıldı.

Glukoz ve insülin değerleri ile HOMA formülü kullanılarak insülin direnci değerlendirildi.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık İnsülini (Uıu/ml)} \times \text{Açlık Kan Şekeri (mg/dl)}}{22.5} \times 0.0555$$

22.5

Bu değer 2.5' un üzerinde ise insülin direnci olarak kabul edildi.

Bir diğer insülin direnci değerlendirme yöntemi olarak [glukoz(mg/dl)/insülin(Uıu/ml)] oranı kullanıldı. Bu değer 6' nın altında ise insülin direnci olarak kabul edildi.

HOMA 2.5' un üzerinde ve [glukoz(mg/dl)/insülin(Uıu/ml)] oranı 6' nın altında olanlar insülin direnci olarak kabul edildi.

3.4. Tedavi Protokolü

Hastaların günlük kalori ihtiyaçları dinlenme halindeki vücut enerji tüketimi (REE Resting Energy Expenditure) hesaplanarak tahmini olarak hesaplandı Bunun için aşağıdaki formül kullanıldı (142)

$$\text{Erkekler için REE} = 10 \times \text{ağırlık(kg)} + 6,25 \times \text{boy(cm)} - 5 \times \text{yaş} + 5$$

$$\text{Kadınlar için REE} = 10 \times \text{ağırlık(kg)} + 6,25 \times \text{boy(cm)} - 5 \times \text{yaş} - 161$$

Aynı kiloyu korumasını sağlayacak gerekli günlük kalori miktarı REE ile Aktivite Faktörünün (AF) çarpımı sonucu bulundu. AF erkeklerde 1,6, kadınlarda ise 1,5 olarak alındı. Böylece günlük kalori ihtiyacı hesaplandı. Günlük kalori ihtiyacı %10 azaltılarak hastaların beslenmesi ayarlandı. Her olgu için sosyoekonomik ve kültürel şartlarına uygun besin öğeleri seçildi. Günlük alması gereken enerjinin; % 50-55'i karbonhidrat, % 15-20'si proteinden, % 30'u yağlardan gelecek şekilde beslenmesi düzenlendi. Beslenme programları uzman diyetisyenler tarafından hazırlandı ve hastalara verildi. Egzersiz programları, haftada en az 3 gün bir saatten fazla olacak şekilde orta şiddette egzersiz (tempolu yürüme, yüzme, basketbol, futbol vb...) ayarlandı. Kilo takibi ayda bir yapıldı. İlk ayın sonunda kilo vermeyen gruba motivasyon amaçlı psikolojik destek verildi. Bu konuda hastanenin çocuk psikiyatri bölümünden yardım alındı.

Hastaların hepsine diyet ve egzersiz tedavisi verildi. İnsülin direnci olan hastaların tedavisine günlük 500 mg metformin eklendi, insülin direncinin devam etmesine göre metformin 850 mg'a arttırıldı. Hastalara ilacını akşamları yemekten 2 saat sonra almaları konusunda bilgi verildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Science) 11.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Parametreler ortalama ve standart sapma cinsinden ifade edildi. İlk başvuruda hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, lipid, tiroid fonksiyon testleri, nöromediatörler, hormonlar ve glukoz değerleri açısından karşılaştırılmasında Student t testi; deri kıvrım kalınlıkları ve yağ kitlesi açısından karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. 3. ayın sonunda kilo veren grupta yaş, cinsiyet, ağırlık, deri kıvrım kalınlığı, yağ kitlesi, lipid, tiroid fonksiyon testleri, nöromediatörler, hormonlar ve glukoz açısından değerlendirilmesinde Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Bu parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Elde edilen p değerleri 0.05'den büyük ve eşit olduğu durumlarda anlamsız, küçük olduğu durumlarda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22.07.2010 tarih ve 377 sayılı toplantısında 2 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

4. BULGULAR

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve pubertal evresi 4-5 olan 41'i kız, 24' ü erkek toplam 65 hasta araştırmaya alındı. Ancak 40 hastada araştırma tamamlandı. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 14.02 ± 1.62 yıl (9.34-17.55) idi. Kızların yaş ortalaması 14.00 ± 2.15 yıl (10.46-17.55), erkeklerin yaş ortalaması 14.15 ± 2.75 yıl (9.34-17.08) idi. Kızlar ve erkeklerin yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.714$).

Kız hastaların 30 (%73,17)' unda santral obezite, 11 (%26.83)' inde periferik obezite mevcuttu. Erkek hastaların ise 8(%33.33)' inde santral obezite, 16 (%66.67)' sında periferik obezite mevcuttu (Tablo VIII). Santral obezite; genel olarak (%58.46) daha fazla görülür iken, kızlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p= 0.002$).

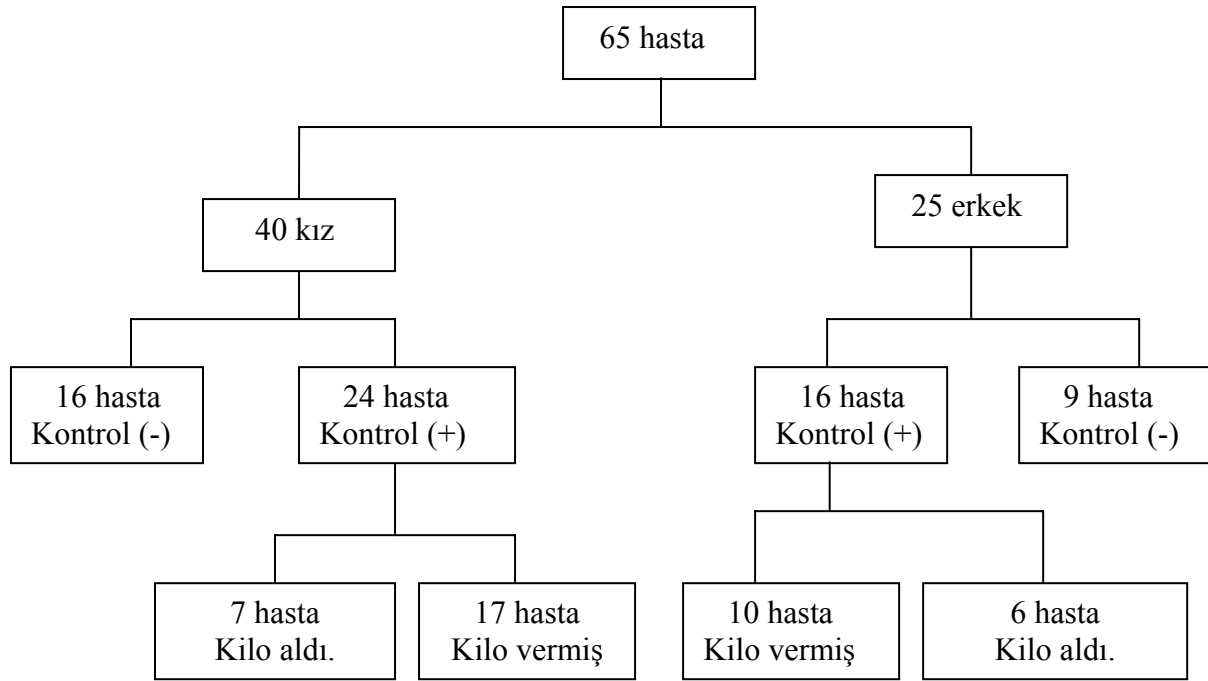
Tablo VIII. Hastalarda cinsiyet ile obezite tipi arasındaki ilişki

CİNSİYET	Periferik Tip (sayı / %)	Santral Tip (sayı / %)	Total	P değeri
Erkek	16(66.67)	8(33.33)	24	0.002
Kadın	11(26.83)	30(73.17)	41	
Toplam	27(41.54)	38(58.46)	65	

Santral obezitesi olan hastaların yaş ortalaması 13.85 ± 2.03 , periferik obezitesi olan hastaların yaş ortalaması $14,26 \pm 1.24$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.0349$).

Altmış beş hastanın 25 (%38.46)' i takibi bıraktı. Takibe gelen ve gelmeyenler arasında cinsiyet dağılımı açısından bir fark saptanmamıştır ($p=0.352$).

Üç ay boyunca 40 hasta kontrole geldi. Bunlardan 24 (%60)' ü kız, 16 (%40)' sı erkek hastaydı. Kontrole gelen hastalardan 13 (%32.50)' ü kilo aldı, 27 (%67.50)' si kilo verdi.



Şekil 6. Hastaların cinsiyet, takibe gelme ve kilo kaybına göre dağılımı

Kontrole gelen hastaların ilk başvurusunda ve üçüncü ay sonundaki VKİ' leri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Kız ve erkekler arasında ilk başvuru esnasında ve üçüncü ay sonunda VKİ' leri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo IX). Kilo verme oranı açısından kız ve erkeklerde anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo X).

Tablo IX. Takibe gelen 40 hastanın, başvuru esnasında ve 3. ayın sonunda VKİ' lerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı	VKİ 1 Ort± SD	VKİ 3 Ort± SD	P değeri
Erkek	16	33,29±5,89	32,22±6,18	0.088
Kız	24	33,25±4,56	33,27±5,53	0.271

Üç ayın sonunda 27 hastanın kilo verdiği görüldü. Bunların 17(%62.96)' ü kız, 10(%37.04)'u erkek hastaydı (Tablo X).

Başvurusunda ve üçüncü ay sonundaki kilo verme oranı, cinsiyete göre karşılaştırıldığında kız ve erkek arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo X).

Tablo X. Kilo verme oranı ile cinsiyetin karşılaştırılması

	VKİ azalan n (%)	VKİ artan n (%)	P değeri
Erkek	10 (62.50)	6 (37.50)	0.415
Kadın	17 (70.83)	7 (29.17)	

Üçüncü ayın sonunda kilo veren hastaların; 15(%55.55)' inde santral obezite, 12(%44.45)' sinde periferik obezite mevcuttu (Tablo XI).

Kontrole gelen hastaların başvurusunda ve üçüncü ay sonundaki kilo verme oranları, obezitenin tipine karşılaştırıldığında santral ve periferik obezite arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo XI).

Tablo XI. Kilo verme oranının ile obezite tipiyle karşılaştırılması

	VKİ artan n (%)	VKİ azalan n (%)
Periferik Tip	5 (29.41)	12 (70.59)
Santral Tip	8 (34.78)	15 (65.22)
P değeri	0.543	0.954

Obezitenin tipi ile VKİ karşılaştırıldığında periferik obezitesi olan hastaların daha belirgin kilo verdiği ($p=0.039$), santral obezitesi olanların ise daha az kilo verdiği, hatta ortalama VKİ karşılaştırılığında santral obezitesi olan hastaların VKİ' nin arttığı görülmüştür ($p= 0.438$). Ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kilo veren grupta, obezitenin tipi ile Δ VKİ (3. ay sonundaki VKİ- Başvurudaki VKİ) karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Kilo alan grupta da, obezitenin tipi ile Δ VKİ (3. ay sonundaki VKİ- Başvurudaki VKİ) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Kilo alan grupta santral tipte obezitesi olan hastaların daha fazla kilo alıp verdiği görüldü ($p=0.02$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo XII).

Tablo XII. Kilo alan ve veren grupta, obezitenin tipi ile Δ VKİ' nin karşılaştırılması

	Kilo alan grupta ΔVKİ Olgu sayısı	Kilo veren grupta ΔVKİ Olgu sayısı
Periferik Tip	1.25±2.35 n=5	1.45±2.41 n=12
Santral Tip	3.75± 3.81 n=8	2.75±1.42 n=15

Hastaların başvurduklarında bakılan VKİ değerleri ile yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlık ölçümleri, lipid değerleri, tiroid fonksiyon testleri, insülin, glukoz, CRP, leptin, ghrelin, adiponektin, resistin, interlökin 1 α ve β değerleri arasında korelasyona bakıldı. VKİ' nin, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlıkları (DKK), trigliserid, serbest T4, CRP, leptin değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği; HDL, LDL, kolestrol, glukoz, insülin, TSH, ghrelin, adiponektin, resistin, IL-1 α ve β değerleri ile ise negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Ancak sadece VKİ ile deri kıvrım kalınlıkları ve yağ kitlesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu (Tablo XIII).

Tablo XIII. VKİ 'nin diğer parametreler ile korelasyonu

	Korelasyon analizi	P Değeri
Yağ Kitlesi	0,832	0,000
Triceps DKK	0,285859	0,02098
Suprailiak DKK	0,385259	0,03193
HDL Kolesterol	-0,143	0,255
LDL Kolesterol	-0,016	0,894
Total Kolestrol	-0,093	0,456
Trigliserid	0,035	0,779
Glukoz	-0,17151	0,171928
İnsülin	-0,10112	0,42284
Serbest T4	0,108	0,389
TSH	-0,077	0,540
CRP	0,218	0,079
Leptin	0,207	0,096
Ghrelin	-0,139	0,273325
Adiponektin	-0,1007	0,424778
Resistin	-0,10743	0,394309
IL-1α	-0,08549	0,498346
IL-1β	-0,13871	0,270494

Hastaların başvurduklarında bakılan CRP değerleri ile VKİ, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlık ölçümleri, lipid değerleri, tiroid fonksiyon testleri, insülin, glukoz, leptin, ghrelin, adiponektin, resistin, IL-1 α ve β değerleri arasında korelasyon incelendi. CRP' nin, VKİ, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlıkları, lipidler, serbest T4, TSH, glukoz, insülin, leptin, resistin ve IL-1 β değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği; ghrelin, adiponektin, IL-1 α değerleri ile ise negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Ancak korelasyonların hiçbiri anlamlı değildi (Tablo XIV).

Tablo XIV. CRP 'nin diğer parametreler ile korelasyonu

	Korelasyon analizi	P Değeri
VKİ	0.218	0.079
Yağ Kitlesi	0.222	0.074
Triceps DKK	0.136	0.278
Suprailiak DKK	0.212	0.072
HDL Kolesterol	0.037	0.767
LDL Kolesterol	0.168	0.180
Total Kolestrol	0.038	0.760
Trigliserid	0.056	0.652
Glukoz	0.002	0.981
İnsülin	0.115	0.359
Serbest T4	0.101	0.414
TSH	0.009	0.0937
Leptin	0.045	0.719
Ghrelin	-0.099	0.433
Adiponektin	-0.017	0.892
Resistin	0.137	0.246
IL-1α	-0.042	0.739
IL-1β	0.058	0.641

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda kilo SDS, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlık ölçümleri, bel/kalça çevresi oranı karşılaştırıldı (Tablo XV). Kilo SDS, deri kıvrım kalınlıkları ve yağ kitlesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak bel/kalça

çevresi oranı santral obezitede, periferik obeziteye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.006$).

Tablo XV. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda kilo SDS, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlık, bel/kalça çevresi ölçümlerinin karşılaştırılması

Parametre	Santral tip (n=38) Ort±SD	Periferik tip (n=27) Ort±SD	P değeri
Kilo SDS	4.69±1.77	3.84±1.78	0.062
Yağ kitlesi	30.55±9.48	29.83±10.82	0.778
Triceps DKK	48.63±7.18	49.22±7.80	0.754
Suprailiak DKK	58.16±6.64	60.26±7.62	0.242
Bel/kalça çevresi	0.89±0.76	0.84±0.69	0.006

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda ölçülen lipid değerleri karşılaştırıldı (Tablo XVI). Santral obezitede lipidlerin daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak bunlardan sadece trigliserid düzeyleri istatistiksel olarak santral obezitede yüksek bulundu ($p=0.036$)

Tablo XVI. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda lipid değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Santral tip (n=38) Ort±SD	Periferik tip (n=27) Ort±SD	P değeri
HDL Kolesterol	42.03±10.32	40.59±7.90	0.547
LDL Kolesterol	101.89±21.03	97.37±25.28	0.435
Total Kolestrol	158.79±26.70	152.11±30.40	0.352
Trigliserid	128.71±60.75	101.26±32.35	0.036

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda ölçülen glukoz ve insülin değerleri karşılaştırıldı (Tablo XVII). HOMA ve glukoz/insülin oranları hesaplanarak iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo XVII. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda glukoz, insülin, HOMA ve glukoz/insülin oranının değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Santral tip (n=38) Ort±SD	Periferik tip (n=27) Ort±SD	P değeri
Glukoz	90,97±10.80	88.30±5.89	0.247
İnsülin	18.68±14.84	14.16±6.61	0.144
HOMA	4,34±3.80	3,09±1.45	0.111
Glukoz/insülin	7,09±4.03	7,73±3.76	0.519

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda, insülin direncinin olup olmadığına bakıldı (Tablo XVIII). Santral obezitesinde olanlarda insülin direnci olan hastaların oranı daha fazla idi. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.171).

Tablo XVIII. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda insülin direnci oranı

Parametre	İnsülin direnci var n (%)	İnsülin direnci yok n (%)
Periferik Tip	13 (48.1)	14 (51.9)
Santral Tip	24 (66.6)	14 (33.4)
P değeri	0.174	0.182

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda ST4 ve TSH değerleri karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo XIX).

Tablo XIX. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda tiroid hormonlarının değerlendirilmesi

Parametre	Santral tip (n=38) Ort±SD	Periferik tip (n=27) Ort±SD	P değeri
ST4	1.17±0.17	1.15±0.16	0.736
TSH	3.46±1.30	3.24±1.91	0.572

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerleri karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo XX).

Tablo XX. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Santral tip (n=38) Ort±SD	Periferik tip (n=27) Ort±SD	P değeri
Leptin	39.28±12.01	33.97±18.53	0.165
Ghrelin	4.28±1.43	4.25±0.67	0.936
Adiponektin	6.09±2.29	6.44±1.75	0.503
Resistin	5.95±2.52	5.54±2.23	0.505

Periferik ve santral obezitesi olan hastaların ilk başvurusunda CRP, İL-1 α ve β değerleri karşılaştırıldı (Tablo XXI). Santral obezitesi olan hastalarda CRP değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0.029).

Tablo XXI. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda CRP, IL-1 α ve β değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Santral tip (n=38) Ort±SD	Periferik tip (n=27) Ort±SD	P değeri
CRP	0.48±0.34	0.33±0.06	0.029
İL-1α	299.21±998.96	255.18±949.85	0.859
İL-1β	15.54±28.54	16.26±40.54	0.934

İzleme giren 40 hastanın 23' ü kilo vermiştir. Bu hastaların başvuru ve üç ay sonrası kontrollerindeki yağ kitleleri ve deri kıvrım kalınlıkları karşılaştırılmıştır (Tablo XXII). Yağ kitlelerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.284). Ancak deri kıvrım kalınlıklarında anlamlı bir düşme tespit edildi.

Tablo XXII. Kilo veren hastaların yağ kitlesi ve deri kıvrım kalınlık ölçümlerinin değerlendirilmesi

Parametre	Başvuru Ort±SD	3. ay Ort±SD	P değeri
Yağ Kitlesi	30.34±11.17	29.63±11.40	0.284
Triseps DKK	48.69±8.11	46.73±7.55	0.024
Suprailiak DKK	57.39±7.46	54.36±7.15	0.002

Kilo veren hastaların ilk başvuru ve üç ay sonraki kontrollerinde ölçülen lipid değerleri karşılaştırıldı (Tablo XXIII). Bu karşılaştırmada HDL ($p=0.09$) ve total kolesterolün ($p=0.006$) istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi.

Tablo XXIII. Kilo veren hastalarda lipid değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Başvuru Ort±SD	3. ay Ort±SD	P değeri
HDL Kolesterol	38.29±9.12	41.54±9.24	0.009
LDL Kolesterol	96.87±21.86	99.17±21.99	0.353
Total Kolestrol	147.00±27.97	161.46±27.38	0.006
Trigliserid	111.58±47.25	105.45±47.25	0.587

Kilo veren hastaların ilk başvuru ve üç ay sonraki kontrollerinde ölçülen glukoz ve insülin değerleri karşılaştırıldı (Tablo XXIV). Kilo verilmesi ile glukozun anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p=0.022$).

Tablo XXIV. Kilo veren hastalarda glukoz ve insülin değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Başvuru Ort±SD	3. ay Ort±SD	P değeri
Glukoz	90.26±5.33	85.86±7.82	0.022
İnsülin	14.25±7.02	13.16±6.23	0.615

Kilo veren hastaların ilk başvuru ve üç ay sonraki kontrollerinde ölçülen serbest T4 ve TSH değerlerinin karşılaştırıldı (Tablo XXV). İstatistiksel olarak serbest T4' ün arttığı ($p=0.009$) ve TSH'ın azaldığı tespit edildi ($p=0.025$).

Tablo XXV. Kilo veren hastalarda tiroid hormonlarının karşılaştırılması

Parametre	Başvuru Ort±SD	3. ay Ort±SD	P değeri
ST4	1,16±0,14	1,23±0.15	0.009
TSH	3.32±1.04	2.83±1.04	0.025

Kilo veren hastaların ilk başvuru ve üç ay sonraki kontrollerinde ölçülen leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerleri karşılaştırıldı (Tablo XXVI). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = >0.05$).

Tablo XXVI. Kilo veren hastalarda leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerlerinin değerlendirilmesi

Parametre	Başvuru Ort±SD	3. ay Ort±SD	P değeri
Leptin	35,46±14,22	34,43±25,07	0.775
Ghrelin	4.64±1.82	5.57±6.45	0.855
Adiponektin	5.58±2.04	5.61±1.87	0.909
Resistin	5.77±2.65	6.51±4.02	0.265

Kilo veren hastaların ilk başvuru ve üç ay sonraki kontrollerinde ölçülen CRP, IL-1 α ve β değerleri karşılaştırıldı (Tablo XXVII). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = >0.05$).

Tablo XXVII. Kilo veren hastalarda CRP, IL-1 α ve β değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Başvuru Ort±SD	3. ay Ort±SD	P değeri
CRP	0.40±0.18	0.43±0.20	0.480
IL-1 α	381.67±1150,32	205.42±677.62	0.128
IL-1 β	21.51±47.78	12.14±24.05	0.977

5. TARTIŞMA

Obezite enerji alımının, harcanımını aştığı durumda ortaya çıkan aşırı yağ depolanmasıdır. Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve fiziksel aktiviteden uzaklaşılmasıdır (143).

Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir (144). Amerika' da çocuklarda obezite prevalansı kızlarda %13.7 iken erkeklerde %11.7'dir (145). Bizim toplumumuzda da kızlarda obezite daha sık görülmektedir. Bu konuda Başbüyük ve Akın tarafından yapılan araştırmada da obezite prevalansı kadınlarda %32, erkeklerde %24 olarak bulunmuştur (146). WHO' nun 2009 verilerine göre ise Türkiye'de obezite prevalansı erkeklerde %15.6, kızlarda %23.9 olarak açıklanmıştır (11). Bizim araştırmamızda da obezite ile başvuran hastaların %63' ü kız, %37' si erkektir. Bizim çalışmamız bir populasyon çalışması olmayıp, hastaneye başvuran hastalar arasından çalışma grubu seçilmiştir. Bu verilere dayanarak obezitenin kızlarda daha fazla görüldüğü sonucu çıkarılamaz. Ayrıca bu durum, bu yaştaki kız çocuklarının görünümüne erkek çocuklardan daha fazla önem vermesi ile de açıklanabilir.

Santral obezitenin diğer bir adı android obezite olup, erkeklerle özdeşleştirilmesine rağmen araştırmamızda santral obezite kızlarda daha fazla görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; santral obezite prevalansı erkeklerde %22.6, kadınlarda %61 olarak tespit edilmiştir (147). Bu sonuç; bizim araştırmamız ile paralellik göstermektedir. Bu da android/jinekoid tip yerine santral/periferal tip olarak sınıflandırma yapılmasının daha doğru olduğunu düşündürmektedir.

Obezitenin artması ile birlikte uzun dönemde birçok komplikasyonun geliştiği görülmüştür. Bunlardan biri de kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıdır. VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. Çünkü bölgesel dağılım, şişmanlığın derecesinden de bağımsız gözükmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda; kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde, bel/kalça oranının daha önemli bir belirteç olduğunu gösterilmiştir (148-150). Yapılan araştırmalarda VKİ ve bel çevresi ile kardiyovasküler riskin arttığı görülmüştür (148-150). Ancak sadece bel çevresinin subkütan ve viseral yağ dokusunu tam yansıtmadığı tespit edilmiştir (151). Lawrence ve

arkadaşlarının(5) yaptığı çalışmada, kardiyovasküler hastalık riskinin, bel çevresinde 1 cm' lik artış ile %2, bel/kalça çevresi oranındaki 0.1 cm' lik artış ile %5 arttığı görülmüştür. Aynı araştırma göstermiştir ki bel/kalça çevresi oranı bel çevresine göre daha iyi bir belirteçtir.

Ghosh ve arkadaşlarının(152) yaptığı çalışmada; bel/kalça oranı ile trigliserid, total kolesterol, VLDL arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim araştırmamızda da santral ve periferel obezite karşılaştırıldığında; LDL, total kolestrol ve trigliserid değerlerinin santral obezitede daha yüksek bulunduğu görülmüştür. Bunlarda p değerinin anlamsız olması vaka sayısının az olmasına bağlanmıştır. Bizim araştırmamızda; kardiyovasküler hastalık riski açısından koruyucu olarak bilinen HDL, santral obezitede ortalama 42.02 mg/dl, periferel obezitede ise 40.59 mg/dl olarak hesaplanmıştır (p=0.547).

Obezite sıklığının artması genellikle doymuş yağ ve kolesterol tüketiminin artması ile birlikte. Nebigil ve arkadaşlarının(153) yaptığı araştırmada trigliserid, LDL ve kolesterol obez hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Stensel ve arkadaşlarının(154) yaptığı bir diğer araştırmada da obez olan hastalarda trigliserid yüksek bulunurken HDL düşük bulunmuştur. Çalışmamızda; VKİ ile lipid profili karşılaştırıldığında, VKİ' nin, HDL, LDL ve total kolesterol ile negatif korelasyon, trigliserid ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. HDL ve trigliserid değerleri bu araştırmalar ile paralellik gösterirken, LDL ve total kolesterol değerleri ise göstermemektedir. Yapılan çalışmalar total kolestrol ile LDL'nin birbiri ile korele arttığını göstermiştir. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalar Karadeniz Bölgesi' nde diğer bölgelere göre kolestrol değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (155). Bizim araştırmamızda da kolestrol düzeyleri daha yüksek çıkmıştır. Gerek genetik nedenler sonucu, gerek beslenme alışkanlıkları (tereyağı, salamura vb...) nedeniyle bölgemiz dislipidemi açısından risklidir. Obezite dislipidemi riskini daha da arttırdığı için obeziteye bağlı uzun dönem komplikasyonların bölgemizde daha sık görülmesi beklenebilir.

Çalışmamızda, kilo veren grubun başvuru ve üç ay sonundaki lipid profilleri karşılaştırıldığında ise HDL ve total kolestrolün arttığı, trigliserid ve LDL'nin azaldığı görülmüştür. Bu da kilo vermenin HDL, LDL ve trigliserid üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Total kolestrolün anlamlı olarak kilo veren hastalarda yüksek bulunması beklenen bir sonuç değildir. Bunu son üç gün içerisinde alınan kolestrol miktarına bağlanabilir. Hastalar; beslenme öyküleri açısından değerlendirilmemiştir.

Obezitenin bir diğ er komplikasyonu ise glukoz intoleransı, insülin direnci ve ileri dönemde Tip 2 diyabettir. Araştırmamızda, VKİ ile insülin düzeyi ve direnci arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda da VKİ ile insülin direncinin yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir (156). Özellikle santral obezitesi olan hastalarda insülin direncinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak da santral obezite de serbest yağ asitlerinin daha fazla bulunması; hepatik insülin klirensinin daha düşük olması gösterilmiştir (157). Bu araştırmada da santral obezitesi olan hastalarda insülin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur ($p=0.144$). Bu vaka sayısının azlığına bağlanabilir. Bu çalışmada gerek santral gerekse periferal obezitede VKİ'leri çok yüksek tespit edilmiştir. Bu yüzden periferal obezitede de serbest yağ asidi miktarları çok yükselmiştir. İnsülin düzeyleri ve dirençleri arasında fark olmaması bu nedenle de açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmada santral ve periferal obeziteyi sınıflandırmada bel/kalça çevresi oranı kullanılmıştır. Freedman ve arkadaşlarının(158) yaptığı çalışmada sadece bel çevresi kullanılmıştır ve bel çevresi ile lipid değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışma grubumuz çocuk olduğu için standart bel çevresi değerleri bulunmamaktadır. Bu yüzden bel/kalça çevresi oranının daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Bu da bize VKİ arttıkça periferal obezitenin de santral obezite kadar risk oluşturduğunu göstermektedir.

Cilt altı yağ dokusu ölçümü; obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğ er yöntemdir. En sık triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılır. Bu araştırmada da triseps ve suprailiak bölgelerden ölçüm yapılmıştır. Yaşa göre belirtilen persentil eğrilerinde bakıldığında hepsi 85. persentilin üzerinde tespit edilmiştir. Cilt altı yağ dokusu ile total vücut yağı arası 0,7-0,8 oranında korelasyon mevcuttur. Yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişiklikler gösteren deri altı kıvrım değerleri ve VKİ arasındaki korelasyon oldukça yüksektir (159). Bu araştırmada da VKİ ile triceps ve suprailiak bölgelerden ölçülen deri kıvrım kalınlıkları arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Freedman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da deri kıvrım kalınlığı ile lipid profili karşılaştırılmıştır (158). Burada deri kıvrım kalınlığı ile trigliserid, LDL ve kolesterol arasında pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim araştırmamız ile de paralellik göstermektedir. Yine aynı araştırmada; deri kıvrım kalınlıklarının bel ve kalça çevresi ile ayrı ayrı pozitif korelasyon gösterdiği, ancak bel/kalça çevresi oranı ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Buradan deri altı yağ dokusu arttıkça kalçada toplanan yağ dokusunda arttığı sonucu çıkmaktadır. Bizim araştırmamızda da bel/kalça oranı yüksek olan santral obezite grubunda deri kıvrım kalınlıkları daha düşük ölçülmüştür. Deri kıvrım

kalınlığı ölçümleri yüksek olan hastalarda insülin direncinin fazla olduğu da görülmüştür. Ancak vaka sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Deri kıvrım kalınlık ölçümünün; çok kolay ve ucuz bir yöntem olması ve obezitenin uzun dönem komplikasyonlarının indirekt bir göstergesi olması nedeni ile iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak tek başına değerlendirilmesinde santral obezitesi olan hastalarda sakıcalı olabilir. Mutlaka VKİ ile birlikte değerlendirilmelidir.

Genelde obezlerde tiroid fonksiyonları normal sınırlardadır. Bizim araştırmamızda da tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda çıkmıştır. Ancak kilo veren grupta; başvuru ve üçüncü ay sonunda sT4 ve TSH karşılaştırıldığında sT4 'ün anlamlı olarak arttığı, TSH' ın ise anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştırmalarda obezlerde T3 düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yüksekliği periferik T4' ün T3' e dönüşümünün artmasına bağlıdır. T3 düzeyindeki artışa hipofizer direnç söz konusudur ve bazal TSH düzeyi genelde normaldir. TRH' ya TSH artmış, azalmış veya normal olabilir. TSH yüksek bulunduğunda hipotroidi ekarte edilmelidir(160,161). Obezitede, kalori ihtiyacının artması sonrasında T3 ve T4 ün düzeyinin azaldığını gösteren araştırmalar da mevcuttur(162). Obez hastalarda, kilo kaybının ortaya çıkması ile birlikte kalori ihtiyacını karşılamak ve bazal metabolik hızı azaltmak için T3 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(163). Buna bağlı olarak, obez hastalarda T3 veya T4' ün kilo verimi için kullanılabilirliği belirtilmektedir. Ancak ideal tedavi kas kitlesinde azalma veya kardiyak disfonksiyon olmadan yağ kitlesinin azaltılmasıdır (164). Yaxin Lai ve arkadaşları(165) ise metabolik sendromu olan hastaların TSH düzeylerini belirgin olarak yüksek bulmuştur.

Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde tiroid antikorlarının pozitif olduğunu gösteren birçok araştırma bulunmaktadır. Burgi ve arkadaşlarının(166) endemik bir bölgede yaptıkları araştırmada hastaların %9' unda antimikrozomal antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bölgemiz düzeltilmiş iyot eksikliği bölgesi olup yapılan çalışmalarda da tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları %27.5 gibi yüksek oranda pozitif bulunmuştur (167). Obezitede, kronik inflamasyonun tiroid otoimmunitesini arttırdığı bilinmektedir. Marzulla ve arkadaşlarının (168) yaptığı araştırmada, obezite ile tiroid peroksidaz antikorlarının prevalansının arttığı gösterilmiştir. Endemik guatr bölgesi olması nedeniyle tiroid otoimmunitesi taşıyan bölgemizde; obezitenin prevalansının artması, tiroid otoimmunitesinin artması açısından riski daha da arttırmaktadır. Bölgemizde görev yapan hekimlerin de tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken hastaların kilolarını dikkate almaları gerekmektedir.

Obezitenin giderek bir toplum sorunu haline alması obezitenin patofizyolojisinin araştırılması ve enerji homeostazı hakkında daha fazla araştırmanın yapılmasına neden olmuştur. Yapılan araştırmalarda ghrelinin iştahı arttıran ve tüm sistemleri etkileyen bir hormon olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmada da; VKİ ile ghrelin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (169, 170). Foster ve arkadaşlarının (171) yaptığı araştırmada ise VKİ ile ghrelin arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Ghrelin, çocuklarda insülin direncinin bir göstergesi olabilir. Stylianou ve arkadaşları (172); VKİ' den bağımsız olarak ghrelinin insülin seviyeleri ve HOMA-IR ile korele olduğunu göstermiştir. Bir diğer araştırmada, ghrelinin insülin direnci gelişiminde bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (173). Ayrıca obez hastalarda kilo verilmesi ile ghrelinin arttığı gösterilmiştir (173). Bu araştırmada da kilo verilmesi ile ghrelinin arttığı gösterilmiş ve ghrelin seviyesi ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur.

Günümüzde obezitenin artması, yağ dokusu ile ilgili araştırmaların artmasına sebep olmuştur. Adipoz dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılayan bir doku hatta bir organ olduğu düşünülmektedir. Adipoz doku adipositokinler ya da adipokinler olarak adlandırılan biyolojik yönden aktif çeşitli moleküller salgılar. Adipositokinler içerisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), adiponektin, leptin, resistin adipsin gibi sitokinler bulunmaktadır (53,54). Bunların obezitenin komplikasyonları önceden belirlemek için belirteç olup olmayacağına dair birçok çalışma yapılmaktadır.

Bu konuda en fazla çalışma leptin üzerinde yapılmıştır. Bu araştırmada; VKİ ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Leptin düzeyi, cinsiyet ve pubertal evreden etkilendiği için cinsiyet ve pubertal evre açısından hastalar benzer seçilmiştir. Böylece cinsiyet ve pubertal evrenin araştırmanın sonuçlarını etkilemesi engellenmiştir. Şişman insanlarda yağ dokusu kitlesi arttıkça leptin sentezi artmakta ancak doyumluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yine yağ dokusu kitlesi ve leptin sentezi artmaktadır. Bir bakıma obez hastalarda insülin direnci gibi leptin direnci oluşmaktadır. Nitekim genetik olarak şişman ve diyabetik olan farelerde leptin reseptöründe mutasyon olduğu ve bu farelerin leptin tedavisine yanıt vermedikleri

saptanmıştır (174,175). Zhang ve arkadaşlarının (176) yaptığı araştırmada; leptin ile VKİ ve yağ kitlesinin arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da yağ kitlesi ile leptin düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Leptin obezitenin komplikasyonlarında rol almaktadır. Yoshinaga ve arkadaşlarının (177) yaptığı araştırmada, ilerde kardiyovasküler hastalık ve metabolik hastalığın gelişip gelişmeyeceği konusunda bir ön belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da leptin düzeylerinin santral obezlerde istatistiksel olarak anlamsız görülmesine rağmen yüksek bulunması, santral obezitede komplikasyon gelişim riskinin daha yüksek olduğunun bir göstergesi olabilir.

Resistin yağ hücresinden salgılanan bir diğer sitokindir. Obezite ve insülin direnci olan gelişmiş farelerde resistin düzeyi yüksek bulunmuştur (178). Resistin periferik sinyal molekülü olarak glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezi inhibe eder. Bu araştırmada; VKİ ile resistin arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Resistin ile insülin düzeyleri arasındaki doğrusal ilişki araştırmamızda da bulunmuştur. Ayrıca resistinin, inflamasyonun gelişimi ve endotelial disfonksiyonun rolü olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (179). Bu araştırmada, diğer bir inflamasyon göstergesi olan CRP ile resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan doğrusal bir korelasyon tespit edilmiştir. Santral obezitede anlamlı olarak CRP daha yüksek bulunmuştur. Resistinin de santral obezitede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Resistinin, koroner arter hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite de bir belirteç olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (179).

Yağ dokusundan sentezlenen bir diğer sitokin ise adiponektindir. Bu araştırmada, VKİ ile adiponektin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ters bir ilişki bulunmuştur. ELISA yöntemi kullanarak Arita ve arkadaşları (180), Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Zoccali ve arkadaşları (181) santral obezite ile adiponektin arasında ters bir ilişki saptamıştır. Bizim araştırmamızda da santral obezitesi olan hastalarda adiponektin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca araştırmada kilo verimi ile adiponektin düzeyinin arttığı görülmüştür. Bu da beklenen bir sonuçtur. Yapılan bir diğer araştırmada ise adiponektin seviyesi ile insülin direnci arasında ters bir ilişki saptanmıştır (182). Adiponektin, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltmakta, bu da insülin direncini azalmaktadır (183). Bu araştırmada adiponektin ile insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Bu beklenen bir sonuç değildir. Ancak araştırmamızda kilo verme oranı belirgin olmadığı için insülin direnci açısından anlamlı bir sonuç alınamamıştır. Arnaiz ve arkadaşlarının (184) yaptığı bir diğer araştırmada da adiponektin ile HDL seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Kardiyovasküler risk ile adiponektin arasında da buna bağlı olarak doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Bizim araştırmamızda da HDL ile adiponektin seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Bütün bu araştırmalara adiponektinin uzun dönem komplikasyonların gelişimi açısından adiponektinin de bir belirteç olabileceğinin göstergesidir.

Bu araştırmanın en sınırlayıcı konularından biri vaka sayısının azlığı, diğeri ise ghrelin, leptin, adiponektin ve resistinin toplum ve çocuklar için sınırlarının tam olarak bilinmemesidir. Ayrıca bu çalışmada normal kilolu, yaş ve cinsiyetleri uyumlu bir kontrol grubu alınmamıştır. Çalışma düzenlenirken yakın takip ve telkin ile hastalara daha hızlı kilo verdirebileceğimizi düşündük. Bu düşünce ile aynı çocuktan iki farklı kiloya sahip iken hormonların ve nöromediatörlerin karşılaştırılmasını planladık. Ancak tedavideki başarısızlık oranımız ve hastaların çok az kilo vermesi, ilk ve son değerlerin karşılaştırılmasını pek de anlamlı kılmamıştır.

Her yaşta obez çocukta düşük düzeyde kronik bir inflamasyon olduğuna dair kanıtlar vardır. Obezitenin antropometrik ölçümleri ve sitokin konsantrasyonları, CRP konsantrasyonları ile pozitif yönde ilişkili gösterilmiştir (185-187). Bu çalışmada CRP ile VKİ, deri kıvrım kalınlıkları, yağ kitlesi, LDL, kolesterol, trigliserid, glukoz ve insülin ile doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca santral obezitesi olanlarda da CRP düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalarda; CRP, metabolik sendromun parametreleri olan yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol, obezite, hipertansiyon, yüksek glikoz değerleri, insülin direnci ile korelasyon gösterilmiştir (188). Hodge ve arkadaşları (189) ise santral obezitesi olan hastalarda CRP düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu araştırmada da CRP, santral obezitede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CRP'nin obezitenin komplikasyonları açısından iyi bir belirteç olduğu düşünülmesine rağmen birçok durumda yüksek tespit edilebileceği unutulmamalıdır. Çocukluk çağında da enfeksiyon hastalıkları oldukça sık görüldüğü için klinikte hekimin hastayı yanlış değerlendirmesine sebep olabilmekte ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabilmektedir.

Başka bir inflamasyon göstergesi de IL-1' dir. Yapılan araştırmalarda, IL-1 α ve IL-1 β düzeylerinin obezite ile arttığı gösterilmiştir (190). Yapılan diğer bir araştırmada ise bel çevresi gibi viseral yağlanmayı gösteren antropometrik ölçümler ile IL-1ra düzeylerinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (191). Bizim araştırmamızda da santral obezitede IL-1 α , periferik obezitede ise IL-1 β düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. VKİ ile IL-1 α ve IL-1 β düzeyleri arasında da ters bir ilişki saptanmıştır. Bu durum vaka sayısının azlığına bağlanabilir. Ayrıca bu araştırmada IL-1 düzeylerinde standart sapmanın çok yüksek olması IL-1 kitlerinde bir sorunun da olabileceğini düşündürmektedir. Osborn ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada hiperglisemi ile IL-1 α arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki inflamasyona bağlanmıştır (21). Bizim araştırmamızda da glukoz seviyeleri ile IL-1 α düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır.

Anadolu geleneğinde bereket tanrıçası (Kibele) olarak şişman bir kadının sembolize edilmesi bile şişmanlığın toplumumuzda hastalık olarak kabul edilmediği tam tersine sağlık göstergesi olarak kabul edildiğinin bir kanıtıdır. Günümüzde de kilolu çocukların sağlıklı olduğuna dair yanlış bir inanış hala devam etmektedir. Araştırmamızın başında 65 hasta araştırmaya katılmıştır. Bunların 25' i hormonal ve metabolik bir bozukluğunu olmadığını öğrendikten sonra araştırmayı bırakmıştır. Bu da bize obezitenin toplumumuzda hala bir hastalık olarak düşünülmediğinin, uzun dönem komplikasyonları hakkında yeterli bilgiye sahip olunmadığının bir göstergesidir. Kontrole gelen 40 hastada sadece 27 hasta kilo vermiştir. Bunlarda da VKİ' ler karşılaştırıldığında anlamlı bir kilo kaybı tespit edilmemiştir. Buradan anlaşıldığı üzere obezite tedavisi güç bir hastalıktır. Yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivitenin azalması nedeniyle obezite sıklığı giderek artmaktadır. Öncelikle primer sağlık hizmeti olarak insanlar dengeli beslenme ve günlük fiziksel aktivite konusunda bilgilendirilmelidir. Obezitenin ciddi bir hastalık olduğu, komplikasyonlarının uzun dönemde çıktığı, morbidite ve mortaliteyi arttırdığı ve bunların sonucu sağlık hizmet giderlerinin arttığı unutulmamalıdır. Bu konuda son dönemde yapılan araştırmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu araştırmada obezitenin komplikasyonlarının erken tanısında yardımcı olabilecek, takibini kolaylaştırabilecek, yaygın olarak kullanılacak bir belirteç tespit edilmeye çalışılmıştır. Antropometrik ölçümler uygulanması kolay ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen çocuklarda standart değerleri bulunmamaktadır. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre persentil çizelgeleri oluşturulmalıdır. Hatta toplumlar kendi persentil çizelgelerini oluşturmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Santral obezite kızlarda daha yüksek oranda bulundu ($p=0.002$).
2. Periferik obezitede kız ve erkekler arasında fark bulunmadı.
3. Araştırmaya katılan 65 hastanın 25 (%38.5)' i takibi bıraktı. Takibe gelen ve gelmeyenler arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı.
4. Kontrole gelen 40 hastanın 27 (%67.5)' i kilo verdi.
5. Kontrole gelen hastaların ilk başvuru ve üçüncü ayın sonunda ölçülen VKİ' leri arasında fark bulunmadı.
6. Santral obezitesi olan hastalarda Δ VKİ (3. ay sonundaki VKİ- Başvurudaki VKİ) değerleri, periferik obeziteye göre daha yüksekti. Bu, santral obezitesi olanların daha fazla kilo alıp verdiğini göstermiştir.
7. VKİ ile yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı, trigliserid, serbest T4, CRP, leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamsız pozitif korelasyon; HDL, LDL, kolestrol, glukoz, insülin, TSH, ghrelin, adiponektin, resistin, interlökin 1 α ve β değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamsız negatif korelasyonlar saptandı.
8. CRP ile VKİ, yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlıkları, lipidler, serbest T4, TSH, glukoz, insülin, leptin, resistin ve IL-1 β değerleri arasında pozitif, ghrelin, adiponektin, IL-1 α değerleri arasında ise negatif korelasyonlar saptandı.
9. Periferik ve santral obezitesi olan hastalarda kilo SDS, yağ kitlesi ve deri kıvrım kalınlıkları açısından fark bulunmadı.
10. Santral obezitesi olan hastalarda bel/kalça çevresi oranı periferik obezitesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.06$).
11. Santral ve periferik obezitesi olan hastalarda lipid değerleri açısından fark tespit edilmedi.
12. Santral ve periferik obezitesi olan hastalarda glukoz, insülin, HOMA ve glukoz/insülin oranı değerleri açısından fark bulunmadı.
13. Santral obezitesi olan hastalarda insülin direnci oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
14. Santral ve periferik obezitesi olan hastalarda serbest T4 ve TSH düzeyleri açısından fark saptanmadı.

15. Santral ve periferik obezitesi olan hastalarda ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin düzeyleri açısından fark tespit edilmedi.
16. Santral ve periferik obezitesi olan hastalarda CRP, interlökin 1 α ve β düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.
17. Kilo veren hastalarda yağ kitlesinde belirgin farklılık saptanmazken, triseps (P=0.024) ve suprailiak (p=0.002) deri kıvrım kalınlıklarında anlamlı bir azalma görüldü.
18. Kilo veren hastalarda HDL (P=0.009) ve total kolesterol (P= 0.006) 3. ayın sonunda anlamlı olarak arttığı tespit edildi. LDL kolesterol ve trigliserid değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı.
19. Kilo veren hastalarda glukoz anlamlı olarak azalmıştır (P=0.022). İnsülin değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.
20. Kilo veren hastalarda serbest T4 istatistiksel olarak artmış (P=0.009), TSH ise azalmıştır (P=0.025).
21. Kilo veren hastalarda ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı.
22. Kilo veren hastalarda CRP, interlökin 1 α ve β düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

6.2. Öneriler

1. Obeziteden etkilendiği bilinen CRP ve tiroid hormonları gibi laboratuvar tetkikleri yorumlanırken hastanın kilosu dikkate alınmalıdır.
2. Antropometrik ölçümler, obezitenin komplikasyonlarının erken tanısında ve takibinde yardımcı olabilecek, ucuz ve pratik bir belirteç olabilir. Bu konuda araştırmalar arttırılmalıdır.
3. Antropometrik ölçümler için yaş ve cinsiyete göre persentil çizelgeleri oluşturulmalı, mümkünse her toplum kendi persentil çizelgelerini belirlemelidir.
4. Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi fazla ağırlıklı, hafif, orta, ciddi ve morbid obezite sınırları belirlenmelidir.
5. Kilo vermede triseps ve suprailiak deri kıvrım kalınlığı ölçümleri önemli bir göstergedir.
6. Obezitenin bir sağlık sorunu olduğu ve uzun dönemde birçok komplikasyona yol açtığı topluma anlatılmalıdır. Bu konuda gerek görsel gerekse yazılı basın kullanılmalıdır. Ailelere, özellikle annelere şışman çocuğun bakımlı çocuk anlamına gelmediği anlatılmalı, beslenme alışkanlıkları açısından eğitim verilmelidir.
7. Günümüzde modern yaşamın getirdikleri ile birlikte çocukların beslenme alışkanlıkları değişmiştir. Besin alımları genellikle düzensiz ve seçicidir. Diyet öyküleri aşırı besin tüketici ve atıştırıcı tipte olup bol yağlı özellikle kızartmaya eğilimli, sebze- meyve tüketimi az, et tüketimi fazla olan diyetler tercih edilmektedir. Bu konuda çocuklar da okullarda eğitilmelidir.

7. ÖZET

ANDROİD VE JİNEKOİD TİP OBEZİTEDE DERİ KIVRIM KALINLIĞININ BAZI NÖROMEDİATÖR, HORMONLAR VE OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

GİRİŞ-AMAÇ: Obezite, son yüzyılda sıklığı giderek artan ve uzun dönemde birçok komplikasyona sebep olan bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı; santral ve periferik obezitede cinsiyet ve komplikasyon gelişimi açısından fark olup olmadığını tespit etmek, obezitenin komplikasyonlarına yönelik antropometrik ya da biyokimyasal olarak en iyi belirteci bulabilmektir.

MATERYAL-METOD: 01.06.2010-01.12.2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran vücut kitle indeksi (VKİ) yaşına ve cinsiyetine göre 95. persentilin üzerinde olan, pubertal evresi 4-5 olan 41' i kız, 24 ' ü erkek toplam 65 hasta araştırmaya alındı. Hastaların antropometrik ölçümleri (boy, ağırlık, deri kıvrım kalınlığı, bel ve kalça çevresi) yapıldı. Bel/kalça çevresi oranı; erkeklerde 0.95, kızlarda 0.85' in üstünde olan hastalar santral obezite, altında olanlar ise periferik obezite kabul edildi. Kandan tiroid fonksiyon testleri, lipidler, glukoz, insülin, ghrelin, leptin, adiponektin, resistin, CRP, interlökin 1 α ve β düzeyleri bakıldı. Hastalara diyet ve egzersiz tedavisi verildi. İnsülin direnci olan hastaların tedavisine metformin eklendi. Takibinde hastalar aylık kontrole çağırıldı. Her kontrolde antropometrik ölçümler tekrarlandı. Üçüncü ayın sonunda kandan bakılan tetkikleri tekrarlandı.

BULGULAR: İlk başvuruda, santral obezite kızlarda daha yüksek oranda bulundu ($p=0.002$). Kontrole gelen 40 hastanın 27(%67.5)' i kilo verdi. Kontrole gelen hastaların başvurusuna ve üçüncü ayın sonunda VKİ ' leri arasında fark bulunmadı. Santral obezitesi olan hastalarda Δ VKİ (3. ay sonundaki VKİ- Başvurudaki VKİ) değerleri, periferik obeziteye göre daha yüksekti. Santral obezitesi olan hastalarda bel/kalça çevresi oranı periferik obezitesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.06$). Kilo veren hastalarda yağ kitlesinde belirgin farklılık tespit edilmezken triseps ($P=0.024$) ve suprailiak ($p=0.002$) deri kıvrım kalınlıklarında anlamlı bir azalma görüldü. Kilo veren hastalarda HDL ($P=0.009$) ve total kolesterol ($P= 0.009$) anlamlı olarak artarken glukoz anlamlı olarak azalmıştır ($P=0.022$). Kilo veren hastalarda istatistiksel olarak serbest T4 artmış ($P=0.009$), TSH azalmıştır ($P=0.025$).

SONUÇ: Antropometrik ölçümler, obezitenin komplikasyonlarının erken tanısında yardımcı olabilecek, takibini kolaylaştırabilecek, yaygın olarak kullanılabilir, ucuz ve pratik bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu konuda araştırmalar arttırılmalıdır.

8. SUMMARY

THE EFFECT OF SKINFOLD THICKNESS ON SOME NEUROMEDIATORS, HORMONES AND COMPLICATIONS OF OBESITY IN ANDROID-TYPE AND GYNECOID-TYPE OBESITY

INTRODUCTION: Obesity is a disease with a gradually increasing incidence in the last century, causing many long-term complications. The objective of this study was to determine if a difference exists between central and peripheral obesity in terms of gender and development of complications and to find the best anthropometric or biochemical marker for complications of obesity.

MATERIAL-METHOD: Totally 65 patients (41 female, 24 male) with body mass index (BMI) higher than the 95th percentile according to age and gender and pubertal stage of 4-5 who presented to polyclinic at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology on 06.01.2010 to 12.01.2010 were included in the study. Anthropometric measurements (height, weight, skinfold thickness, waist and hip circumference) of the patients were performed. Male patients with a waist/hip circumference ratio higher than 0.95 and female patients with a waist/hip circumference ratio higher than 0.85 were considered to have central obesity, whereas patients with lower ratios were considered to have peripheral obesity. Blood tests including thyroid function tests, lipids, glucose, insulin, ghrelin, leptin, adiponectin, resistin, CRP, interleukin 1 α and β levels were performed. The patients were given diet and exercise treatment. Metformin was added to treatment in patients with insulin resistance. Patients were then called for monthly follow-up visit. Anthropometric measurements were repeated in each follow-up visit. At the end of the third month, the blood tests were repeated.

RESULTS: At the first presentation, central obesity was found with a higher rate in female patients ($p=0.002$). Weight reduction was found in 27 (67.5%) of 40 patients who came for follow-up visits. No difference was found in BMIs between the baseline value and the value at the end of the third month in patients who came for follow-up visits Δ BMI (BMI at the end of the third month – baseline BMI) values in patients with central obesity were higher than those in the patients with peripheral obesity. Waist-hip ratio was found to be significantly higher in patients with central obesity compared to patients with peripheral obesity ($p=0.06$). While no marked difference was found in fat mass in patients with weight reduction, a significant decrease was found in triceps skinfold thicknesses ($p=0.024$) and suprailiac

skinfold thicknesses ($p=0.002$). HDL ($p=0.009$) and total cholesterol ($P=0.009$) increased significantly in patients with weight reduction, whereas glucose decreased significantly ($P=0.022$). Free T4 was increased ($P=0.009$) and TSH was decreased statistically significantly ($P=0.025$) in patients with weight reduction.

CONCLUSION: Anthropometric measurements can be inexpensive and practical markers that will help in the early diagnosis of complications of obesity, facilitate their follow up and that can be used widely. More studies should be performed in this field.

9. KAYNAKLAR

1. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173- 177.
2. Sothern MS, Gordon ST (2003). “Prevention of Obesity in Young Children: A Critical Challenge for Medical Professionals”. *Clinic Pediatri* 42: 101- 111.
3. Zwiauer KFM. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159 : 56- 68.
4. <http://www.who.int/mediacentre/fact/sheets/fs311/en>
5. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(7):850-6. Epub 2007 Apr 2. Review.
6. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1- 253.
7. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998; 6: 51S- 209S.
8. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. 1. Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 221- 226.
9. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The Challenge of Obesity in the European Region and the Strategies for Response. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 2007.
10. 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 Feb;69(2):308-17.
11. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
12. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 2006; 55: 1002-1006.
13. Öner N, Vatansever Ü, Sari A et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 529-533.
14. Ulukol F, Berberoğlu B, Gülnar M, “Ankara’da Bir İlköğretim Okulu ve Lisede Obezite Sıklığı”, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2005; 58(4): 164-165.
15. Ersoy R, Çakır B, Obezite, *Turkish Medical Journal* 2007, 1:107-116.

16. Bray GA. Clinical evaluation of the overveight patient. Up To Date 2000;31-41.
17. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes,Diabetes Vasc Dis Res 2008;5:9-14.
18. Obesity and colon and rectalcancer risk: a meta-analysis of prospective studies, Am J Clin Nutr 2007; 86: 556-65.
19. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk,Circ J 2009;73:27-34.
20. Waist circumference and waist to hip ratio as predictors of cardiovascular events; European Heart Journal 2007;28:850-856.
21. Günöz, H. (2001).”Çocuk ve Adölesanlarda Obezite”,Aktüel Tıp Dergisi, 6(2):58-59-60-61.
22. Chan YL, Leung SS, Lam WW, Peng XH, Metreweli C.Body fat estimation in children by magnetic resonance imaging, bioelectrical impedance, skinfold and body mass index: a pilot study. J Pediatr Child Health 1998 Feb; 34: 22-8.
23. Altay S. Obezite tedavisinde diyetin özellikleri. V. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 9-11 Ekim İstanbul 2000; 64-7
24. Çorakçı A. Risk faktörü olarak obezite. Aktüel Tıp Dergisi, Obezite Özel Sayısı 2001; 6: 33-9.
25. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 307- 16.
26. Olcay N, Hülya G, Andrzej F. ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14. 22- Meltem Çöl. Halk sağlığı yönünden obezite. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 51, Sayı 3, 1998.
27. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:839-46.
28. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurement. *Arch Dis Child* 1971; 48: 725–8.
29. Gültekin H, Şahin S, Oreksinler (hipokretinler): Obezite tedavisinde yeni hedef moleküller, Genel Tıp Derg 2005;15(2):85-90.
30. Tomaszuk A, Simpson C, Williams G. Neuropeptide Y, the hypothalamus and the regulation of energy homeostasis. *Horm Res.* 1996;46:53-8.
31. Jason C.G. Halford and Joanne A. Harrold, Neuropharmacology of Human Appetite

- Expression, *Developmental disabilities research reviews* 14: 158 – 164 (2008).
32. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in theregulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007 Jan;8(1):21-34. Review.
 33. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fak. Dergisi* 2007;70: 82-92.
 34. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and bady energy homeostasis. *Rev. Endocrine Metob Dis* 2002;3:325-38
 35. Ariyasu G, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin like immunoreactivity levels in humans, *J Clin Endocrinol Metob* 2001; 86:4753-4758.
 36. Covley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distrubition and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonsrates a novel hypotalamic circuit regulating energy homeostasis, *Neuron* 2003; 37:649-661.
 37. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature* 1999; 402:656-660.
 38. Kojima M and Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 85:495- 522, 2005.
 39. Tena Sempere M, Barreire L, Gonzales LC, Gayton F, Zhong FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilier E. A novel expression and functional role of ghrelinin rat testis. *Endocrinology* 143:717-725, 2002.
 40. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ. et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 590- 593
 41. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124- 129
 42. V. Fasshauer M, Dalski A, et al Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640- 645.
 43. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, and Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healty volunteers. *Am J Physiol Regul _ntegr Comp Physiol* 280:R1483-R1487, 2001.
 44. Nagaya N and Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the

- treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 114:71-77, 2003.
45. Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275:477-80.
 46. Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in Ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123: 1120- 1128.
 47. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo SR, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans, *Diabetes* 2001; 50:1714-1719.
 48. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003;116:101-107.
 49. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194- 198
 50. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707- 709
 51. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144: 36- 42.
 52. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, and Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increase food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992, 2001.
 53. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Bossetti L: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*, 2001; 108: 1875-1881.
 54. Ahima RS: Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*, 2006 Aug;14 Suppl 5: 242 – 249.
 55. Christos S, Mantzoros MD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 671-680.
 56. Mercer J, Hogaard N, Williams L. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in Mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization, *FEBS Lett* 1996; 387:113-116.
 57. Tartaglia LA, Embski M, Weng X Identification and expression cloning of a leptin receptor, *obr Cell* 1998; 83:1263-71
 58. Auwerx J, Staels B. Leptin, *The Lancet* 1998, 351: 737-72.
 59. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6

60. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, Cell 1995; 83:1263-1281.
61. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels, J Clin Invest 1997; 99:14-18.
62. Frunhbeck G, Aguado M, Martinez JA, et al. In vitro lipolytic effect of leptin on Mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/pracrine role of leptin, Biochem Biophys Res Commun 1997; 240:59.
63. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, N Engl J Med 1996; 334:292-295.
64. Fehmann HC, Peiser C, Bode HP, et al. Leptin: A potent inhibitor of insulin secretion. Peptides 1997; 18:1267-73.
65. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Johnston J, et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1810-1813.
66. Casabiell X, Pineiro V, Vega F, et al. Leptin, reproduction and sex steroids. Pituitary. 2001; 4:93-99
67. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. Clin Endocrinol 1997; 47: 101-106.
68. Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM, et al. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. Clin Endocrinol 1998; 48: 291-297.
69. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and J Leukoc Biol.2000;68:437-446.
70. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition The FASEB Journal. 2001;15:2565-2571.
71. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles A-M, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. FASEB J 1998; 12: 747-752.
72. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, Cell 1995; 83:1263-1281.
73. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels, J Clin Invest 1997; 99:14-18.
74. Christos S, MantzorosMD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. Ann Intern Med, 1999; 130: 671-680.

75. Ergün A . Leptin (Ob protein), T Klin Tıp Bilimleri 1996; 19:130-136
76. Christos S. Mantzoros MD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 671-680.
77. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6.
78. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement- 1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8: 335-38.
79. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-85.
80. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83
81. Lu JY, Huang KC, Chang LC, et al. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci*. 2008 ;15:565-76.
82. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19521-29.
83. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-6.
84. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
85. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocytederived plasma protein, adiponectin adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
86. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-6.
87. Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, Keiko W, Rei O, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2006; 26: 871-6.
88. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart

- rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-6.
89. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335(4): 1254-63.
 90. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103: 1057-63.
 91. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1930-1935.
 92. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 3815-3819
 93. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J: ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* , 2002; 440: 213-221.
 94. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
 95. Patel S, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*. 2004;304:1154-8.
 96. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell. Mol. Life Sci.* 61: 2485–2496, 2004.
 97. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193
 98. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;500:60-3.
 99. 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.
 100. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193
 101. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory

- cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004 Nov;1(2):e45. Epub 2004 Nov 30. Review
- 102.** Ranne JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Obesity. In Ranne JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO(eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom: Blackwell Science, 2001:161-171
- 103.** Alemeadeh R, Lifshitz F. Childhood Obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F(ed), 4th ed., New York: Marcel Dekker, 2003; 823-58
- 104.** Cinaz P. Obezitenin endokrin fonksiyonlarına etkisi. *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu Kitabı, Çocuk ve Ergen Obezitesi*, Ankara: THF Basımevi, 2002; 25-28
- 105.** Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 47 (1): 35- 45, 2008.
- 106.** Peker G, Çiloğlu F, Buruk G, Bulca Z (2000) *Egzersiz Biyokimyası ve Obesite*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.83- 97.
- 107.** Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607, 1988.
- 108.** Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı:1241
- 109.** DeFronzo RA, *Current Management of Diabetes Mellitus*. Mosby a Times Mirror Company 1998: 59- 60.
- 110.** Gürlek A. İnsülin direncinde genetik faktörler. Ed: Çorakçı A, *Klinik Endokrinoloji*, s. 49-53, 2001
- 111.** Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 32; 52-9, 1989.
- 112.** Aral S, *Diabetes Mellitus' ta Tarama, Tanı ve Takip Testleri*, 18. Düzen laboratuvarları Klinik Biyokimya Günleri 2008.
- 113.** Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 909- 930.
- 114.** Yetkin İ. (2005). 2. Gazi İç Hastalıkları Günleri Kitabı (43-50). Ankara. Aydoğdu Ofset Matbaası.
- 115.** Buse JB, Polansky KS, Burant CF. (2003). *Williams Textbook of Endocrinology* 3. Edition: 1427-85
- 116.** Berberoglu M. Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-alpha and relative body mass index (RBMI) in childhood. *J Pediatr Endocrinol*, 2001; 14: 543–

- 547.
- 117.** Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res*, 2003; 53: 148–152.
 - 118.** Moon YS, Kim DH, Song DK. Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*, 2004; 53: 863–867.
 - 119.** Hobbs K. Laboratory evaluation .*Rheumatology Secrets*. Ed: Starling G West,2003:52
 - 120.** Ballau SP, Kushner I. Laboratory evaluation of inflammation. *Kelley’s Textbook of Rheumatology*, 7 th edition, pp.720
 - 121.** Banks RE, Thompson D, Whicher JT, Bird HA. *Biochemistry. Oxford Textbook of Rheumatology*. 2nd edition, pp.623, Oxford University Pres, New York, 1998. 73
 - 122.** Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *AII Konseyi Bülten* 9(1): 1-4, 2005.
 - 123.** Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loosc M, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89(1): 36-44, 1994.
 - 124.** Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity c-reactive protein. A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 47(3): 403-411, 2001.
 - 125.** Hotline Editorial. High sensitivity c-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *European Heart Journal* 22: 349-352, 2001.
 - 126.** Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: Role of c reactive protein risk assesment. *Am J Med* 116(6): 9-16, 2004.
 - 127.** Wong VW, McLean M, Boyoges SC, Cheung NW. C-Reactive Protein Levels Following Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 27(12): 56-58, 2004.
 - 128.** Ridker MP, Wilson PWF, Grundy SM. Should c-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk. *Circulation* 109: 2818-2825, 2004.
 - 129.** Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wogner C, Siest G. High sensitivity c-reactive protein: Biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 38(10): 1003-1011, 2000.
 - 130.** Dinarello CA: Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism *Blood* 1991;77: 1627-52
 - 131.** C. A. Meier, E. Bobbioni, C. Gabay, F. Assimacopoulos- Jeannet, A. Golay, and J.-M.

- Dayer, "IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 3, pp. 1184–1188, 2002
- 132.** S. Perrier, F. Darakhshan, and E. Hajduch, "IL-1 receptor antagonist in metabolic diseases: Dr Jekyll or Mr Hyde?" *FEBS Letters*, vol. 580, no. 27, pp. 6289–6294, 2006.
- 133.** K. Maedler, P. Sergeev, F. Ris, et al., "Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 110, no. 6, pp. 851–860, 2002.
- 134.** Osborn O, Gram H, Zorrilla EP, Conti B, Bartfai T. Insights into the roles of the inflammatory mediators IL-1, IL-18 and PGE2 in obesity and insulin resistance. *Swiss Med Wkly*. 2008 Nov 15;138(45-46):665-73.
- 135.** R. Weiss and S. Caprio, "The metabolic consequences of childhood obesity," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 19, no. 3, pp. 405–419, 2005
- 136.** C. A. Meier, E. Bobbioni, C. Gabay, F. Assimacopoulos- Jeannet, A. Golay, and J.-M. Dayer, "IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 3, pp. 1184–1188, 2002.
- 137.** G. J. Brunn, S. Saadi, and J. L. Platt, "Differential regulation of endothelial cell activation by complement and interleukin 1 α ," *Circulation Research*, vol. 98, no. 6, pp. 793–800, 2006.
- 138.** Marschall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23,
- 139.** Marschall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303
- 140.** Özçelik O, Doğukan A, Kaya H. Hemodiyaliz Hastalarında Biyoelektrik İmpedans Analiz Yönteminin Vücut Kompozisyonunun Belirlenmesindeki Etkinliği. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(2): 50-53.
- 141.** Soylu A, Güleç H, Alihanoglu Y.İ. Metabolik sendromlu hastalarda nondipper kan basıncı seyirinin hedef organ hasarı üzerine etkisi." *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(7):454-460.
- 142.** Anderson DA, Wadden TA: Treating the obese patient. *Arch Fam Med* 1999; 8: 156-67
- 143.** Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*,

United Kingdom: Blackwell Science, 2001: 161-171.

144. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional Disorders In: Sperling MA(ed), Pediatric Endocrinology 2nd ed. Philadelphia: Saunders. 2002; 689-725.
145. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 823-854.
146. Başbüyük GÖ, Akın G. Sivas İl merkezinde yetişkin kadın ve erkeklerde obezite değerleri. *Turkish Studies International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic*, 2007; (2/4).
147. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V et al: Yetişkinlerimizde abdominal obezite ve obezite göstergeleri: insülin, glukoz intolerans, inflamasyona etkileri, koroner risk öngörücülüğü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:65-73.
148. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R: Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:379-384
149. Savva SC, Tornaritis M, Savva me, kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgious C, Kafatos A: Waist circumference and waist-height ration are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes* 2000, 24:1453-1458.
150. Lofren I, Herron K, Zern T, West K, Patalay M, Shachter NS, Koo SI, Fernandez ML: Waist circumference is a better predictor than body mass index for coronary heart disease risk in overweight premenopausal.
151. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome:contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jun;28(6):1039-49. Epub 2008 Mar 20. Review. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jul;28(7):e151.
152. Ghosh A, Bose K, Chakravarti S, Chaudhuri AB, Chattopadhyay J, Dasgupta G, Sengupta S. Central obesity and coronary risk factors. *J R Soc Promot Health.*
153. Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 47 (1): 35- 45, 2008.
154. Stensel DJ, Lin FP, Ho TF, Aw TC. Serum lipids, serum insulin, plasma fibrinogen and aerobic capacity in obese and non-obese Singaporean boys. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Jul;25(7):984-9.
155. Onat A, Uzunlar B, Hergenç G ve ark: Coğrafi bölgelerimizde risk değişkenlerinin ve global koroner riskin dağılımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:323 -30

156. Hanley AJ, Festa A.D, AGOSTINO RB, Wagenknecht, LE, Savage PJ, Tracy RP, Saad MF., Haffner SM. (2004). Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *53(7):1773-81.*
157. Svedberg J, Bjorntorp P, Smith U et al (1990) Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes 39:570–574.*
158. 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 Feb;69(2):308-17.*
159. Jeanine A, Allison D, Eleanine W. Obesity Solutions: Report of a meeting, nutrition reviews 1997 vol 55 No: 5.
160. Ranne JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Obesity. In Ranne JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO(eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom: Blackwell Science, 2001:161-171
161. Alemeadeh R, Lifshitz F. Childhood Obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F(ed), 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2003; 823-58.
162. Adler SM, Wartofsky L 2007 The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am 36:657–672*
163. Moreira-Andre's MN, Del Canizo-Go'mez FJ, Black EG, Hoffenberg R 1981 Long-term evaluation of thyroidal response to partial calorie restriction in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf) 15:621–626.*
164. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3663-75.* Epub 2009 Sep 8. Review.
165. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, Liu H, Li C, Xue H, Li N, Yu J, Shi L, Bai X, Hou X, Zhu L, Lu L, Wang S, Xing Q, Teng X, Teng W, Shan Z. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J. 2010 Nov 30.*
166. Burgi U, Scazziga BR, Rosselet PO, et al. Can serum thyroglobulin predict the effect of thyroid hormone therapy on goitre growth? *Acta Endocrinol 1988;119:118-24.*
167. Okten A, Akcay S, Cakir M, Giriskan I, Kosucu P, Deger O. Iodine status, thyroid function, thyroid volume and thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes mellitus in an iodine-replete area. *Diabetes Metab. 2006 Sep;32(4):323-9.*
168. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C,

- Aimaretti G, Liuzzi A. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3965-72.
- 169.** Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194- 198
- 170.** Tschöp M, Weyer C, Tataranni A. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707- 709.
- 171.** Foster CM, Barkan A, Kasa-Vubu JZ, Jaffe C. Ghrelin concentrations reflect body mass index rather than feeding status in obese girls. *Pediatr Res* 2007; 6: 731-733
- 172.** Stylianou C, Galli-Tsinopoulou A, Farmakiotis D, Rousso I, Karamouzis M, Koliakos G, *et al*. Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 295-303.
- 173.** Krohn K, Boczan C, Otto B, Heldwein W, Landgraf R, Bauer CP, Koletzko B. Regulation of ghrelin is related to estimated insulin sensitivity in obese children. *Int J Obes* 2006; 30: 1482-1487
- 174.** Christos S, Mantzoros MD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 671-680.
- 175.** Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6.
- 176.** Zhang S, Liu X, Brickman WJ, Christoffel KK, Zimmerman D, Tsai HJ, Wang G, *et al*. Association of plasma leptin concentrations with adiposity measurements in rural Chinese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3497-3504.
- 177.** Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, *et al*. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardio-vascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J* 2008; 72: 1874-1878.
- 178.** Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23
- 179.** Karbowska A, Boratyńska M, Klinger M. [Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation?]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2009 Oct 23;63:485-91.
- 180.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, *et al*. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res*

Commun 1999; 257: 79-83

181. Zoccali C, Postorino M, Marino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi G; CREDIT Working Group. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Intern Med*. 2011 Feb;269(2):172-81.
182. Murphy MJ, Hosking J, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Sattar N, *et al*. Distribution of adiponectin, leptin, and metabolic correlates of insulin resistance: a longitudinal study in British children; 1: Prepuberty (EarlyBird 15). *Clin Chem* 2008; 54: 1298-1306.
183. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res* 2009; 71: 65-74.
184. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzman B, Cassis B, *et al*. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2008; Sep 5: [Epub ahead of print].
185. Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wogner C, Siest G. High sensitivity c-reactive protein: Biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 38(10): 1003-1011, 2000.
186. Had AE, Stehouwer CDA, Bats ML, Polderman KH, Schalkwijk CG. Associations of c-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy middle-aged women. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 19: 1986-1991, 1999.
187. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce c-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 968-970, 2001. 74.
188. Hung J, Knuiman MW, Divitini ML, Davis T, Beilby JP: Prevalence and risk factor correlates of elevated C-reactive protein in an adult Australian population. *The American journal of cardiology* 2008, 101:193-198.
189. Hodge AM, Maple-Brown L, Cunningham J, Boyle J, Dunbar T, Weeramanthri T, Shaw J, O'Dea K. Abdominal obesity and other risk factors largely explain the high CRP in Indigenous Australians relative to the general population, but not gender differences: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2010 Nov 15;10:700.
190. Meier C. A, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos- Jeannet F , Golay A, and Dayer JM, "IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 3, pp. 1184–1188, 2002

- 191.** G. J. Brunn, S. Saadi, and J. L. Platt, "Differential regulation of endothelial cell activation by complement and interleukin 1 α ," *Circulation Research*, vol. 98, no. 6, pp. 793–800, 2006