



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ VE METABOLİK
SENDROMUN SUBKLİNİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ
VE MONOSİT/HDL-K ORANI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil TURAN

TOKAT-2022



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ VE METABOLİK
SENDROMUN SUBKLİNİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ
VE MONOSİT/HDL-K ORANI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.Halil TURAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Erhan KARAASLAN

TOKAT-2022

TEŞEKKÜR

Asistan olarak çalıştığım süre boyunca tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma fırsatı bulduğum, tezin hazırlık döneminde yardımlarını eksik etmeyen ve yol gösteren değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Dr.Öğr. Üyesi Erhan Karaaslan'a

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve ilerlememi sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Ali Gül'e, Dr. Öğr. Üyesi Ergün Sönmezgöz'e, Dr. Öğr. Üyesi Tuba Kasap'a ve Dr. Öğr. Üyesi Arif İsmet Çatak'a

Beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve personellere,

Her anımda yanımda olan, bana hep destek veren canım eşim ve değerli aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Halil TURAN

ÖZET

Amaç: Bizim bu çalışmamızda çocukluk çağı obezitesi ve metabolik sendromun tanı ve takibinde enflamasyonla giden bir hastalık olması nedeniyle enflamasyon belirteçlerinin kullanılabilmesini sağlamaktır. Obezite ve metabolik sendromun yaratmış olduğu komplikasyonları önceden değerlendirebilecek ve bu komplikasyonların oluşmasını engellemeye yönelik tedavi ve takip planlayabilecek parametreler oluşturmaktır.

Yöntem: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmuş 10-18 yaş aralığında bulunan 86 çocuk ve adölesanlardan oluşan bireyler alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Boy ve ağırlık ölçüleri kullanılarak VKİ değerleri hesaplandı. $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$ formülüne göre hesaplandı. VKİ percentil eğrisine göre 95. percentil ve üzeri olanlar obez olarak kabul edildi. Çalışmamızda kullanılan metabolik sendrom tanı kriterleri; obezite (VKİ 95. percentil ve üstü olması), glukoz metabolizma bozukluğu (insülin direnci veya diyabetes mellitus), hipertansiyon (sistolik ve/veya diyastolik tansiyon arter basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95.percentil ve üzeri olması) ve dislipidemi (TG, TK ve/veya LDL-K düzeyi 95. percentil ve üzeri ve/veya HDL-K 5. percentil ve altı olması). Bu dört kriterden en az üçünün olması durumunda metabolik sendrom tanısı konuldu. Hasta ve kontrol grubundan daha önce alınan hemogram değerlerinden subklinik inflamasyon göstergeleri olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), MPV, RDW, WBC değerleri alındı. Biyokimya sonuçlarından CRP değerleri alındı.

Bulgular: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre kontrol grubunun VKİ $24,75 \pm 2,12$ metabolik sendromlu grup için VKİ $32,57 \pm 4,37$ ve obez grup için $31,90 \pm 5,20$ olarak bulundu. Hastaların VKİ percentil değerleri, elde ettiğimiz sonuçlara göre kontrol grubunun VKİ percentil $88,05 \pm 9,75$, metabolik sendromlu grup için VKİ percentil $96,63 \pm 1,83$ ve obez grup için VKİ percentil $99,58 \pm 0,65$ olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında metabolik sendromu olan grubun obez grup ve kontrol grubuna göre HDL-K, insülin, HOMA-IR, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir fark olduğu görüldü. Çalışmamızda subklinik enflamasyon belirteçleri olarak değerlendirilen WBC, RDW, MPV, TLO ve NLO değerleri kontrol grubu, obez grup ve metabolik sendromlu grup arasında karşılaştırıldı. Karşılaştırma

sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların, akut faz reaktanı olan CRP değerlerinin kontrol, obez ve metabolik sendromlu hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Kontrol grupta $2,64 \pm 3,66$, obez hasta grubunda $4,76 \pm 3,29$, metabolik sendromlu hasta grubu için de $5,30 \pm 4,41$ olarak bulundu. (p:0,031)

Sonuç: CRP değeri, metabolik hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. CRP ile Monosit/HDL-Kolesterol arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu bize CRP değerinin metabolik sendromlu hastalarda subklinik inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: C-Reaktif Protein, Metabolik Sendrom, Obezite, Subklinik İnflamasyon Belirteçleri

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to enable the use of inflammation markers, since childhood obesity and metabolic syndrome are inflammatory diseases in the diagnosis and follow-up. It is to establish parameters that can pre-evaluate the complications caused by obesity and metabolic syndrome and plan treatment and follow-up to prevent these complications from occurring.

Method: Individuals consisting of 86 children and adolescents aged 10-18 years who applied to the Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital Pediatric Health and Diseases outpatient clinic were included. The study was done retrospectively. BMI values were calculated using height and weight measurements. It was calculated according to the formula $BMI = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m}^2\text{)}$. According to the BMI percentile curve, those who were at the 95th percentile and above were considered obese. Metabolic syndrome diagnostic criteria used in our study; obesity (BMI 95th percentile and above), glucose metabolism disorder (Insulin resistance or diabetes mellitus), hypertension (systolic and/or diastolic blood pressure, 95th percentile and above) and dyslipidemia (TG, TK and/or LDL- K level is 95th percentile and above and/or HDL-K is 5th percentile and below). If at least three of these four criteria are present, a diagnosis of metabolic syndrome was made. NLR (Neutrophil/Lymphocyte ratio), TLR (Platelet/Lymphocyte ratio), MPV, RDW, WBC and CRP values were taken as subclinical inflammation indicators from the previous hemogram values obtained from the patient and control groups.

Findings: According to the results we obtained in our study, the BMI of the control group was found to be $24,75 \pm 2,12$, $32,57 \pm 4,37$ for the metabolic syndrome group and $31,90 \pm 5,20$ for the obese group. When the BMI percentile values of the patients were compared, according to the results we obtained, the BMI percentile for the control group was $88,05 \pm 9,75$, the BMI percentile for the metabolic syndrome group was $96,63 \pm 1,83$ and the BMI percentile for the obese group was $99,58 \pm 0,65$. When the groups were compared, it was seen that there was a significant difference in HDL-C, Insulin, HOMA-IR, Systolic and Diastolic blood pressures in the metabolic syndrome group compared to the obese group and the control group. In our study, WBC, RDW, MPV, TLR and NLR values, which were evaluated as subclinical inflammation markers, were compared between the control group, the obese group and

the group with metabolic syndrome. As a result of the comparison, no statistically significant difference was found between the groups. A statistically significant difference was found when the acute phase reactant CRP values of the patients were compared between control, obese and metabolic syndrome patients. It was found to be $2,64 \pm 3,66$ in the control group, $4,76 \pm 3,29$ in the obese patient group, and $5,30 \pm 4,41$ in the metabolic syndrome patient group. ($p:0.031$).

Conclusion: CRP value was higher in the metabolic patient group than in the control group. We found a positive correlation between CRP and Monocyte/HDL-Cholesterol. This made us think that CRP value can be used as a subclinical inflammation marker in patients with metabolic syndrome.

Keywords: C-Reactive Protein, Metabolic Syndrome, Obesity, Subclinical Inflammation Markers

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezite	3
2.1.1.Obezite Tanımı.....	3
2.1.2.Obezite Etyolojisi.....	3
2.1.3.Obezite Patogenezi.....	4
2.1.4.Obezitenin Prevalansı	6
2.1.5.Obezitenin Sınıflaması	7
2.1.6.Obezitenin Komplikasyonları	9
2.1.7.Obezite ve İnflamasyon.....	10

2.2. Metabolik Sendrom.....	10
2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı	10
2.2.2. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi	12
2.3. Subklinik İnflamasyon Belirteçleri	13
2.3.1. C-Reaktif Protein(CRP)	14
2.3.2. Beyaz Hücre Sayısı(WBC)	16
2.3.3. Eritrosit Dağılım Genişliği(RDW).....	16
2.3.4. Ortalama Trombosit Hacmi(MPV)	17
2.3.5. Trombosit/Lenfosit Oranı(TLO)	17
2.3.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı(NLO)	17
2.4. Monosit/HDL-Kolesterol Oranı.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	36
8. EKLER.....	52
8.1. Etik Kurul Kararı.....	52

KISALTMALAR

PCOS: Polikistik Over Sendromu

IL-12: İnterlökin 12

IL-23: İnterlökin 23

CRP: C-reaktif Protein

IL-6: İnterlökin 6

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

WBC: Beyaz Hücre Sayısı

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry

MC4R: Melanokortin 4 Reseptör Geni

DAG: Diaçilgliserol

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

SSS: Standart Sapma Skorları

POMC: Pro-opiomelanokortin

CART: Kokain/Amfetamin Regüle Edici Transcript

NPY: Nöropeptid Y

AgRP: Agouti-related Protein

PVN: Paraventricüler Nükleus

LHA: Lateral Hipotalamik Alan

ARC: Arkuat Nükleus

MSH: Melanokortin Stimulan Hormon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

NCEP: National Cholesterol Education Program

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

HBA1C: Hemoglobin A1c

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ verilerine göre metabolik sendrom kriterleri.....	11
Tablo 2: NCEP ATP III metabolik sendrom kriterleri.....	11
Tablo 3: IDF metabolik sendrom kriterleri	12
Tablo 4: Tüm grupların demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı	23
Tablo 5: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin VKİ, VKİ persentil, VKİ SSS ve yaş değerlerinin karşılaştırması.....	24
Tablo 6: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin sistolik ve diyastolik tansiyon karşılaştırması.....	25
Tablo 7: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin lipid parametreleri, insülin ve HOMA-IR düzeyleri karşılaştırması.....	26
Tablo 8: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin subklinik inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırılması.....	27
Tablo 9: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin Trigliserid/HDL-K, Monosit/HDL-K, AST ve ALT değerleri ile karşılaştırılması.....	27
Tablo 10: CRP değerinin metabolik sendrom, obez ve kontrol grubu ile karşılaştırması.....	28
Tablo 11: CRP değerinin WBC, RDW, MPV, TLO, NLO, AST, ALT, TG/HDL-K, Monosit/HDL-K, Yaş, HBA1C ve Total Kolesterol ile korelasyon değerlendirmesi.....	29
Tablo 12: CRP'nin LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, insülin, HOMA-IR, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi persentil değeri, SSS ve bel çevresi ile ilişkisini değerlendirmesi.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Abdominal yağlanma, sistemik enflamasyon ve sitokin salınımı15

Şekil 2: Obezite, CRP ve Kardiyovasküler hastalık.....16



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı obezitesi; gelişen komplikasyonlar ve çocukluk çağı obezitesinin yetişkin dönemde oluşturduğu morbidite ve mortalite artışı sebebiyle önem kazanan bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde ve dünyada son yıllarda obezite sıklığı artış eğilimindedir (1). Çocukluk çağı obezite prevalansının artışı ile obezite ilişkili komorbiditelerin prevalansının artışı paralellik göstermektedir (2). Obezite vücudumuzdaki birçok sistem üzerine olumsuz etki ederek; kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, solunum sistemi, romatolojik hastalık, polikistik over sendromu (PCOS) gibi kronik durumlara yol açan proinflamatuvar bir hastalıktır (3). Obezite sistemik enflamatuvar yanıtı yol açan bir hastalıktır. Endokrin organ olduğu düşünülen adipoz doku, adipokin üreterek metabolik homeostazdan sorumlu olduğu kabul görmektedir. Adipokinler beslenmede, metabolizmada, insülin duyarlılığında ve doğal savunma sisteminde düzenleyici rol alırlar (4). Obezite, adipokin üretiminde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler adipoz dokunun fonksiyonunu bozup, yağ dokusunda çoğunluğu lenfosit ve makrofajdan oluşan savunma hücrelerinin toplanmasına sebep olmaktadır. Bu olay metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Birçok çalışmada, obezitede kronik düşük dereceli bir enflamasyon olduğu ve insülin direnci oluşmasına sebep olduğu gösterilmiştir (5). Obezitede IL-12, IL-23, CRP, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler artmış olarak izlenmektedir (6). C-reaktif protein (CRP) insanlarda İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, TNF-alfa gibi salınımlarının sonucu olarak karaciğerde üretilip kana salınır. CRP düzeyleri vücut ölçüleriyle belirlenen VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile ilişkilendirilmiştir (7,8). Ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranının da (NLO ve TLO) sistemik enflamasyonun göstergelerinden olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca RDW, NLO ve TLO; IL-6, CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) seviyeleriyle de ilişkisi vardır (9,10). Obez bireylerde adiponektin düzeylerindeki azalmanın metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (11,12). Monosit ve makrofajlar salgıladıkları proinflamatuvar ve prooksidan sitokinler ile enflamatuvar süreç ve ateroskleroz gelişiminde önemli hücrelerdir (13). Bunun aksine

HDL-K'nin kolesterol ters taşınımı ile aterosklerozdan koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. LDL-K oksidasyonunu engelleyerek ve endotel hücrelerini koruyarak antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlik göstermektedir (14). Çocukluk çağında obezitenin artmasıyla birlikte metabolik sendrom sıklığının da arttığı düşünülmektedir (15). Metabolik sendrom; bilhassa abdominal obezite, hipertansiyon, Tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL-K düzeyi) ve insülin direncinin birbiriyle iç içe bulunduğu tablo olarak isimlendirilmektedir (16,17). Kaynaklarda sendrom X, plurimetabolik sendrom veya insülin direnci sendromu gibi birbirinden farklı adlandırılmalar yapılsa da kabul edilen en yaygın tanım “metabolik sendrom”dur (18,19). Çocukluk dönemi obezitesinin seneler içerisinde görülme sıklığındaki artışı göz önüne alındığında obeziteyle ilişkili komplikasyonlar da önem kazanmıştır. Başlıca metabolik sendrom olmak kaydıyla obeziteye eşlik eden problemlerin tanımlanması epeyce önemlidir. Çocukluk çağı obezitesinin ve metabolik sendrom tanımının yetişkin obezitesine göre tanımlanması ve değerlendirilmesi için sadece ölçümler yeterli değildir. Çünkü çocukluk dönemi hızlı büyümenin gerçekleştiği bir dönemdir.

Bizim bu çalışmamızda çocukluk çağı obezitesi ve metabolik sendromun tanı ve takibinde enflamasyonla giden bir hastalık olması nedeniyle enflamasyon belirteçlerinin kullanılabilmesini sağlamaktır. Obezite ve metabolik sendromun yaratmış olduğu komplikasyonları önceden değerlendirebilecek ve bu komplikasyonların oluşmasını engellemeye yönelik tedavi ve takip planlayabilecek basit, kolay elde edilebilir parametreler oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezite Tanımı

Kronik metabolik bir hastalık olan obezite; anormal ve aşırı miktarda yağ depolanması ile karakterizedir. Çocuk ve adölesanlardaki obezite insidansı ve prevalansının son yıllarda anlamlı bir hızla artışı halk sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmuştur (20). Obezite araştırma ve taramalarında kullanılan boya göre ağırlık indeksleri vücut yağ oranının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Quetelet indeksi en iyi kabul gören ve en çok uygulanan vücut kitle indeksi (VKİ)'dir. VKİ, kilogram(kg) biriminden vücut ağırlığının, metrekaresi(m²) biriminden boya oranıyla elde edilir (21,22). Erişkin obezitesinin tanımlanmasında VKİ mutlak değerleri kullanılırken, çocuklarda ise VKİ persentil grafikleri kullanılmaktadır (23). Bu grafiklere göre, VKİ 85. ve 94. persentil arasında olan çocuk ve adölesanlar fazla kilolu, 95. persentil ve üzerinde olanlar ise obez olarak tanımlanmaktadır (24). Obezitenin çocukluk çağında tanımlanmasında kullanılan VKİ'ye ek olarak diğer yöntemler de kullanılabilir. Bu yöntemlerle vücut yağ miktarı dolaylı ve dolaysız olarak ölçülebilir. Dolaylı (indirekt) ölçüm metotları; deri kıvrım kalınlığı, bel çevresi, bel/kalça oranı, kalça çevresi ve bel çevresi/boy oranı ucuz ve çok tercih edilen yöntemlerdir. Dolaysız (direkt) ölçüm metotları; dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), su altı ağırlık ölçümü, dansitometri, bilgisayarlı tomografi ve biyoelektrik impedans analizidir. Bu yöntemler pahalı ve çocuklar için güvenilir olmaması nedeniyle bilimsel çalışmalarda kullanılmış fakat klinik uygulamalarda sık kullanılan yöntemler değildir (25,26,27).

2.1.2. Obezite Etyolojisi

Çocukluk çağı obezitesinde yağ dokusu artışı; genetik, iştah, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite gibi çok çeşitli faktörlerden etkilenen bir etkileşimin sonucunda meydana gelir (1). Son yıllarda teknolojinin hayatımıza daha çok girmesi, çocukların ev dışındaki ortamlardan çok, evde zaman geçirmesine yol açmaktadır. Yaşam alanı dışındaki sosyal alanların güvenliğinin düşük olması da bu durumu arttırmaktadır.

Televizyon izleme süresi ile çocuklardaki obezite oranı artışı ilişkili olarak bulunmuştur (28,29). Ailenin beslenme düzeni ve fiziksel inaktivite çocukluk çağı obezitesinin en önemli çevresel etmenleridir (30). Obezite erken yaşta görülürse mutlaka genetik ilişki açısından araştırılmalıdır. Genetik ilişkili obezitenin erken yaşta görülmesinin yanı sıra; boyun kısa olması, dismorfik görünüm, gelişmede gerilik, mental gerilik, işitme problemleri gibi ek klinik özellikler de görülebilir (1). Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu monogenik obezite nedenleri içinde en çok görülen gen bozukluğudur. Otozomal dominant kalıtılan MC4R geni, enerji dengesi ve ağırlık kontrolünde önemli bir role sahiptir. Mutasyonları ile tokluk hissinin azalmasına yol açarak erken başlangıçlı obezite ile giden hastalıklara yol açar. Diğer monogenik obezite nedenleri ise; leptin eksikliği, leptin reseptör defekti, proopiomelanokortin eksikliği ve proprotein konvertaz gen defektleridir (31,32). Hipotiroidi, steroid kullanımı, büyüme hormonu eksikliği, cushing sendromu gibi nedenlere bağlı gelişen endokrin nedenli obezite, çocukların yüzde birinden daha azında görülmektedir. Obeziteye gelişme geriliği, kısa boy, hipogonadizm gibi klinik bulgular eşlik edebilir (33,34).

2.1.3. Obezite Patogenezi

Enerji alımında artma ya da enerji yakılmasında azalma ile bozulan enerji dengesi sonucu obezite meydana gelir. Obezite oluşumuna genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyal, kültürel ve çevresel birçok etken neden olmaktadır. Bunun yanında adiposit hücrelerde hipertrofi, hiperplazi ve enflamasyon oluşması ile adipoz doku değişiklikleri ve adipokin salgılanmasındaki farklılıklara yol açarak obezite gelişimine yol açmaktadır (35). Besin alımının negatif geri bildirimi ve enerji homeostazı; anatomik bozulma veya metabolik-genetik değişiklikler ile obezite veya kaşeksiye yol açan üç yoldan oluşmaktadır. Birinci yolak afferent koldur: açlık ve tokluk dönemindeki hormonal ve nöronal uyarıları hipotalamusa iletir. İkinci yolak ise santraldaki işleme merkezidir. Üçüncü yolak efferent sistemdir: enerji alımını düzenler, enerji harcanmasına karşı depolanmayı kontrol eden karışık bir otonomik ağdan meydana gelir (36,37). Enerji dengesi, enerji alımında oreksijenik (iştah arttırıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) etmenler olmak üzere iki yoldan oluşmaktadır (38).

1. Anoreksijenik yolak; Pro-opiomelanokortin (POMC) ve Kokain/Amfetamin–regüle edici transcript‘den (CART) oluşmaktadır.

2. Oreksijenik yolak; Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) içerir.

Nöropeptid Y ve Agouti-related protein nöronları ghrelin reseptörünü uyarırken, POMC/CART ve NPY/AgRP nöronlarınca insülin ve leptin reseptörleri uyarılır. Yani her iki yolda da çift yönlü düzenleme yaparlar. Bu iki kolda paraventriküler nukleus (PVN) ve lateral hipotalamik alan (LHA)‘daki melanokortin reseptörleri için yarışır (36,37). Anoreksijenik yolak, periferik leptin infüzyonu, arkuat nukleusta (ARC) Pro-opiomelanokortin (POMC) sentezini ve alfa-MSH üretimini indükler. Alfa-melanokortin stimulan hormon (MSH), PVN ya da LHA‘daki melanokortin reseptörlerine bağlanarak anoreksiyi indükler. CART ise leptin tarafından uyarılan ve açlıkla düzeyi düşen bir hipotalamik peptiddir. Endojen CART antagonistleri kalori alımını artırır (39). Oreksijenik yolaktaki NPY‘nin hipotalamusta farklı işlevleri vardır. NPY, gonadotropin salınımının düzenlenmesinde, beslenmeyi başlatmada, puberteyi başlatmada ve adrenal yanıt oluşturmada etkilidir. Primer oreksijenik peptid olan NPY, açlıkla, kilo kaybıyla arkuat nukleusta ekspresyonunu artırır. Artmış açlık hissinden sorumludur. AgRP proteini ise tüm melanokortin reseptörlerinin endojen kompetitif antagonistidir. PVN‘deki sinaptik yarıktaki fazla miktarda AgRP varlığında alfa-MSH melanokortin reseptörüne bağlanamaz ve böylece doygunluğu uyaramaz (36,40). Enerji dengesinin en önemli elemanlarından birisi olan insülin; afferent ve efferent sistemin bir komponenti olarak görev yapar. İnsülin, glukozun kas ve yağ dokuda hücre içine girmesinde ve kullanımını arttırmasında etki eden anabolik bir hormondur. İnsülin leptin düzeyini arttıran etki gösterir (41). İnsülin reseptörleri ventromedial hipotalamus nöronlarının bir bölümünde bulunur. Bu sayede kan beyin bariyerini insülin geçebilir (42). Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında bulunan, yağ dokusundan sentezlenen 167 aminoasitten oluşan protein yapısındaki leptin hormonu, periferdeki adipositlerden enerji düzeyini ventromedial hipotalamusa iletmekle görevlidir (43). Schwartz‘ın çalışmasında serum leptin düzeylerinin VKİ yüksekliği ve toplam vücut yağı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (44). Leptin hormonu salınımını prolaktin, glukokortikoidler ve insülin uyarır. Leptin hormonunun inhibe edilmesinde büyüme hormonu, tiroid hormonu,

somatostatin, serbest yağ asitleri ve katekolaminler rol oynar (45,46). Arcuat nükleustan salınan iştahı arttırmakla görevli nöropeptid-Y'nin salınımını leptin hormonu inhibe etmektedir (47). Leptin hormonu anabolizmayı inhibe, katabolizmayı aktive ederek fazla kilo alımını engellemekle görevlidir (48,49). Adiponektin, yağ dokusu artışı ve insülin direnci durumlarında azalan adipositokindir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ doku fazlalığının enflamasyon belirteçleri ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açtığı ve bu etki ile hücrenin yapısına ve mitokondri fonksiyonlarına hasar verdiği düşünülmektedir (50).

2.1.4. Obezite Prevalansı

Önemi yüksek bir sağlık problemi olan yetişkin obezitesinin prevalansı; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde progresif olarak artış göstermektedir. Buna paralel olarak son yıllarda çocukluk dönemi obezite prevalansı da artış eğilimi göstermektedir. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı obezitesinin, çocuk yaş grubunun hepsinin %10,9-20'sini etkilediği gösterilmiştir (51,52). 2002 yılına ait verilere göre Avrupa'da 18 milyon fazla tartılı çocuğun bulunduğu ve bu sayının giderek artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da yaşayan çocukların takribi %30'unun ve yaşı 7-11 arasında olan çocukların da %25'inin fazla kilolu ve obez olduğu saptanmıştır (53). 2000 yılında, 94 Avrupa ülkesinin verileri kullanılarak yapılan çapraz kesitsel çalışmada ve birçok merkezde Onis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada fazla tartı prevalansının %3,3 olduğu gösterilmiştir (54). Akdeniz ülkelerinde fazla kilo prevalansı %20-40 iken, Avrupa'nın kuzeyinde yer alan ülkelerde bu oran %10-20 olarak bildirilmektedir (55). 12 Avrupa ülkesinin verileri ile 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Gözetim Girişim (European Childhood Obesity Surveillance Initiative) grubu tarafından yapılan çalışmada, 6-9 yaş grubunda erkeklerin %19,3-49'unun, kızların %18,4-42,5'inin fazla kilolu olduğu tespit edilirken; erkeklerin %6-26,6'sının, kızların %4,6-17,3'ünün obez olduğu gösterilmiştir (56). Ülkemizdeki çocuk ve adölesan yaş gruplarına ait verilerin toplanmasıyla gösterilmiş ki obezite sıklığı geçtiğimiz yirmi yılda iki katına çıkmıştır. 2005 yılında, ülkemizin üç büyük şehrinde yaşı 12-13 arasında olan çocukların %2'sinin obez olduğu gösterilmiştir (57). Türkiye'de yapılan çalışmalarda erkek cinsiyetinin kız cinsiyete oranla fazla kilo ve obezite prevalansının daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 12-13 yaş verileri ile Sur ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada obezite prevalansı kız cinsiyette (sırasıyla %2,3-%1,7), fazla tartı prevalansı erkek cinsiyette (%13,2-%10,6) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (57). Pirinççi ve arkadaşları tarafından yine ülkemizde yapılan araştırmada fazla kilolu ve obezite prevalansı erkek cinsiyette kız cinsiyete oranla daha yüksek seviyede olduğu görülmüş (58).

Sonuç olarak; çocukluk çağı obezitesinin, yetişkin dönemde de devamlılık göstermesi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi ek hastalıklara yol açabilmektedir. Bu sebeple çocukluk çağı obezitesinin oldukça hayati sağlık sorunlarına yol açabileceği unutulmayarak tanı, takip ve tedavisi giderek büyük önem kazanmaktadır (59).

2.1.5. Obezitenin Sınıflaması

Çocukluk çağında görülen obezitenin sınıflamasında obeziteye ek olarak ailenin durumu, dismorfik görünüm, mental ve motor gelişim, kemik yaşı gibi belirgin fizik muayene bulguları da önemsenererek yapılmalıdır (59). Obezitenin sınıflaması yağ dokusunun vücuttaki dağılımı, başlama yaşı ve etyolojisine göre yapılmaktadır. Ettyolojisine göre yapılan sınıflandırma, en sık kullanılan yöntemdir (60,61).

2.1.5.1. Yağ Dokusunun Dağılımına Göre;

Yağ dokusunun daha çok abdominal bölgede depolanması ile oluşan erkeklerde görülen yağlanma tipi erkek tipi veya abdominal yağlanma olarak isimlendirilir. Yağ dokusunun diğer yerlere oranla kalça ve uylukta daha çok depolanması ile oluşan kadınlarda sık görülen yağlanma tipi jinekoid obezite olarak isimlendirilir. Çocukluk çağı obezitesinde görülen abdominal tip yağlanma, insülin direnciyle de metabolik sendromla da ilişkili görülmüştür (62).

2.1.5.2. Obezitenin Başlama Yaşına Göre;

Çocukluk çağı obezitesi 4-16 yaşları arasında başlayan obezite, yetişkin dönem obezitesi 16 yaşından sonra başlayan obezite olarak sınıflandırılır.

2.1.5.3. Etyolojiye Göre Obezite;

2.1.5.3.1. Primer Obezite (Ekzojen Obezite);

Obeziteyle beraberlik gösteren bir hastalığın eşlik etmediği, alınan ve yakılan enerji arasındaki dengenin bozulmasından dolayı meydana gelen obeziteye denir. Ailenin özellikleri, beslenme alışkanlıkları, egzersiz düzeyi ve diğer çevresel etmenlere bağlı olarak ekzojen obezite gelişir (63).

2.1.5.3.2. Sekonder Obezite (Endojen Obezite);

Hormonal bozukluk, genetik bir sendrom veya ek bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan obeziteye sekonder (endojen) obezite olarak isim verilir. Bu obeziteye genelde dismorfik görünüm, mental ve motor gelişme geriliği, geri kalmış kemik yaşı, patolojik boy kısalığı gibi farklı fiziksel görünümler eşlik eder (64).

2.1.5.3.2.1. Endokrin Nedenler:

1. Hipotiroidi
2. Polikistik Over Sendromu
3. Cushing Sendromu
4. Hiperinsülinizm
5. Pseudohipoparatroidi
6. Büyüme Hormonu Eksikliği

2.1.5.3.2.2. Hipotalamik Bozukluklar:

1. Fröhlich Sendromu
2. Travma
3. Tümörler (Kraniofaringioma)

2.1.5.3.2.3. Genetik Sendromlar:

1. Carpenter Sendromu

2. Down Sendromu
3. Beckwith-Wideman Sendromu
4. Prader-Willi Sendromu
5. Alström Sendromu

2.1.5.3.2.4. İlaçlar:

1. Antitiroid İlaçlar
2. Lityum
3. Fenotiazin
4. Östrojen-Progesteron
5. Glukokortikoidler
6. Siproheptadin
7. Trisiklik Antidepresanlar

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Proinflatuar süreçle ilerleyen kronik bir hastalık olan obezitenin, vücudumuzun bütün sistemleri üzerine olumsuz etkileri vardır. Metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, astım, uyku apnesi, osteoartrit, hormonal bozukluklar ve benzeri birçok sistem üzerine etkileri vardır (3).

1. Metabolik Sendrom
2. Hipertansiyon
3. Osteoartrit
4. Kanserler
5. Uyku Apne Sendromu
6. Hormonal Bozukluklar
7. Tiroid ve Paratiroid Hastalıkları
8. Dislipidemi
9. Koroner Kalp Hastalıkları
10. Tip 2 Diyabetes Mellitus

11. Depresyon

2.1.7. Obezite ve İnflamasyon

Obezite adipoz dokunun işlevini bozarak, yağ dokusunda lenfosit ve makrofaj çoğunlukta olmak üzere savunma hücrelerinin birikmesine sebep olmaktadır. Hücrelerin birikmesine bağlı olarak metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar görülebilir. Bu durum birçok araştırmada, obezitede insülin direnci ve düşük dereceli kronik bir enflamasyonun olduğu gösterilmiştir (65). Kilo alımının erken dönemlerinde adipositlerde hipertrofi görülür (66). Bunun sonucunda proinflatuar sitokillerden IL-12, IL-23, CRP, IL-6 ve TNF-alfa salınımında artış izlenir (67).

2.2. METABOLİK SENDROM

2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Dünyada ve ülkemizde giderek artan metabolik sendromun, kardiyolojik ve metabolik komplikasyonları, yüksek morbiditeyle mortaliteye neden olabilen önemli bir sağlık problemidir. Metabolik sendrom genelde erişkin hastalarda görülmekle birlikte, oranı artan bir şekilde çocuk ve adolesanlarda da görülen önem teşkil eden bir sağlık sorunudur (68). Metabolik sendrom tanısı için otoriteler birbirinden farklı kriterler tanımlamıştır (69). Yıllar içinde “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “Reaven sendromu” gibi farklı adlarla bahsedilen bu sendromun tanı kriterleri 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (Tablo 1), 2001’de National Cholesterol Education Program (NCEP) (Tablo 2) tarafından çocuklara modifiye edilerek belirlenmiştir (70,71).

Tablo 1: DSÖ verilerine göre metabolik sendrom kriterleri (70);

DSÖ Yetişkinlerdeki Kriterleri	DSÖ Çocuklardaki Kriterleri
- Açlık Kan Şekeri 110mg/dl veya OGTT 2.saat Açlık Kan Şekeri>200mg/dl ile beraber aşağıdakilerden ikisi; - Santral obezite ($VKİ>30\text{kg/m}^2$, bel kalça oranı kadın>0,8, erkek>0,9) - Lipid metabolizma bozukluğu (Trigliserid:150mg/dl veya HDL-Kolesterol<35mg/dl (erkek), <39mg/dl(kadın)) - Kan basıncı 130/85mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı veya Mikroalbuminüri (20mcg/dk, albümin/kreatinin>30mg/dl)	- Anormal glukoz dengesi - açlık hiperglisemisi - bozulmuş açlık glukozu - bozulmuş glukoz toleransı - Vücut Kitle İndeksi>95.p - Trigliserid>105mg/dl (<10yaş), >136mg/dl (>10yaş) veya HDL-Kolesterol<35mg/dl veya Total Kolesterol>95.p - Sistolik kan basıncı>95.p (Glukoz metabolizmasındaki bozulmaya ek olarak üç kriterden ikisinin sağlanması)

(AKŞ: açlık kan şekeri, OGTT: oral glukoz tolerans testi, mg: miligram, dl: desilitre, VKİ: vücut kitle indeksi, kg: kilogram, mmhg: milimetre civa, mcg: mikrogram dk: dakika, 95p: persentil)

Tablo 2: NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri (71);

NCEP ATP III Yetişkin Kriterleri	NCEP ATP III Çocuk Kriterleri
- Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl - Santral obezite >102 cm (erkek), >88 cm (kadın) - Trigliserid > 150 mg/dl - HDL-Kolesterol <40 mg/dl (erkek) < 50mg/dl (kadın) - Kan basıncı > 130/85 mmHg	- Açlık Kan Şekeri >100 mg/dl - Bel çevresi >75.p - Trigliserid > 100 mg/dl - HDL-Kolesterol <50 mg/dl (15-19 yaş erkek < 45mg/dl) - Kan basıncı > 90.p

(mg: miligram, dl: desilitre, cm: santimetre, mmhg: milimetre civa, 75p: persentil, 90p: persentil)

2005 senesinde ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından çocuklara modifiye edilerek tanımlanmıştır (72,73,74) (Tablo 3).

Tablo 3: IDF metabolik sendrom kriterleri (72,73,74);

Yaş	Obezite	Trigliserid	HDL Kolesterol	Kan Basıncı	Kan Şekeri
6-10	Bel çevresi >90p	Metabolik sendrom tanısı koyulamaz. Ancak aile öyküsü, Tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite mevcutsa ileri araştırma yapılmalıdır.			
10-16	Bel çevresi >90p	>150	<40	Sistolik >130mmHg Diyastolik >85mmHg	>100mg/dl ya da tip 2 DM varlığı
>16	Yetişkin IDF kriterleri kullanılır; bel çevresi 80 cm (kadın), 94 cm (erkek); HDL-Kolesterol<40mg/dl(erkek), <50mg/dl(kadın); sistolik kan basıncı 130mmHg, diyastolik kan basıncı 85mmhg üzerinde olması				
Abdominal bölgede yağlanmayla beraber yukarıdaki faktörlerden ikisinin varlığı (p: persentil, mmhg: milimetre civa, mg: miligram, dl: desilitre, cm: santimetre)					

National Cholesterol Education Program (NCEP) metabolik sendrom tanısı için kullanılan beş ölçütten en az üçü, Dünya Sağlık Örgütü de bozulmuş açlık glukozu veya diyabet hastalığı ve hiperglisemiye ek olarak üç kriterden ikisinin olmasını yeterli olarak değerlendiriyor (75).

Metabolik sendromun komponentleri olarak; abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve insülin direnci kabul edilmektedir. Bunun yanında kronik enflamasyon bulguları veya endotel disfonksiyonu gibi spesifik olmayan bulgular da görülmektedir (70).

2.2.2. Metabolik Sendromun Etyopatogenezi

Metabolik sendrom genetik ve çevresel faktörlerin meydana getirdiği kronik bir süreçtir. İnsülin direncinin metabolik sendrom patofizyolojisi ile güçlü bir ilişkisi

bulunmaktadır. İnsülin direncine genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde kontrolsüz ve fazla beslenme, hareketsiz hayat tarzı, fiziksel aktivite yetersizliği metabolik sendrom gelişme riskini arttırmaktadır (19,76). Hem insülin direncinin yağ dokusundaki artışı hem de kas hücrelerinde biriken yağın insülin duyarlılığında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (77).

Yağ dokusunun lokalize olarak dağılması metabolik sendrom oluşumunu destekleyen en önemli etkenlerden biri olarak kabul görmektedir. Santal obezite organlarda yağlanmanın göstergelerindendir. Santral yağlanmanın en değerli klinik göstergesi bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresindeki artma yetişkinlerde görüldüğü gibi çocuk ve adölesanlarda da yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, yüksek LDL-kolesterol, yüksek trigliserid ve insülin düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (78). Bel çevresi ve VKİ yüksekliğinin 6-12 yaş arasında yapılan araştırmada, metabolik sendromda iki ayrı risk faktörü olduğu bulunmuştur (79).

2.3. Subklinik İnflamasyon Belirteçleri

Yetişkinlik döneminde yapılan çalışmalarda obezitenin, düşük dereceli sistemik enflamatuvar yanıtı yol açtığı bilinmektedir. Obez bireylerde yağ dokusundan artan IL-6 salgısı vardır. Bu sekresyon CRP düzeyi ile düzenlenmektedir. Vücut ölçümlerinden olan VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, CRP düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (7,8). Fazla kilo ve obezitenin yetişkin obezitesindeki çalışmalarda CRP değerlerini yükselttiği görülmüş. Enflamasyon belirteci olan CRP değerinin, yüksek VKİ’de de düşük seviyede enflamasyonu belirttiği düşünülmektedir. CRP değerinin serumda yükselmesinin kardiyovasküler hastalık riskini öngörebileceği gösterilmiş (80,81). Ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı da (NLO ve TLO) sistemik enflamasyonun bir göstergesi olduğu konusunda araştırmalar yapılmıştır. Bir de RDW, NLO oranı ve TLO oranı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), CRP, IL-6 değerleriyle de ilişkili bulunmuştur (9,10). Obezitenin ve yol açtığı komorbid durumların birlikte enflamasyona yol açtığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. (82, 83, 84). Obez hastalardaki tam kan sayımında bakılan RDW, MPV, NLO ve TLO değerlerinin enflamasyonda belirteç olarak kullanılabiliyor kullanılamayacağı ayrı araştırmalarda çalışılmıştır (85, 86, 87, 88). Monosit

ve makrofajlar salgıladıkları proinflamatuvar ve prooksidan sitokinler ile enflamatuvar süreç ve ateroskleroz gelişiminde önemli hücrelerdir (13).

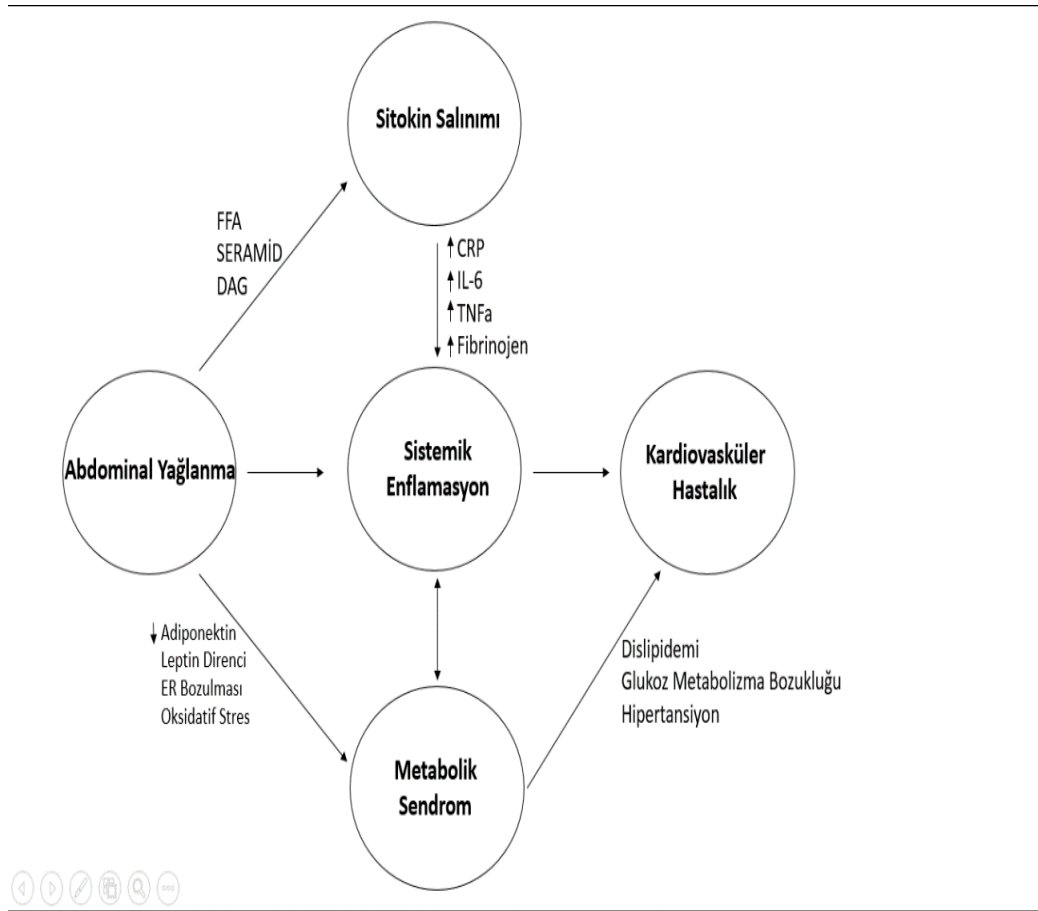
2.3.1. C-Reaktif Protein(CRP)

CRP pentraksin protein grubunun üyesi bir proteindir (89). Oswald Avery'nin çalışması sırasında *Streptococcus Pneumoniae* enfeksiyonlu hastaların serum düzeylerinin incelenmesi sırasında keşfedildi (90). CRP, subklinik enflamasyon dahil enflamasyonu saptamak için kullanılan basit, ucuz ve yaygın olarak bulunan bir kan testidir (91). Karaciğer tarafından üretilen, akut faz reaktanı olan CRP; travma, enfeksiyon, enflamasyon ve doku hasarını gibi uyarılardan sonra serum düzeyinde artış göstermektedir (92). Son dönemlerde yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçlara göre enflamasyonun, aterosklerozun önemli bir unsuru olduğunu düşündürmektedir. Subklinik enflamasyonu olan hastaların belirlenmesinin, başka türlü açıklanmayan kardiyovasküler riski tanımlamada faydalı olduğu düşünülmektedir. CRP, subklinik enflamasyonun en iyi çalışılmış belirtecidir (93,94). İnterlökin-6 (IL-6); CRP'nin ana uyaran mediatörüdür. IL-6 dışında İnterlökin-1 (IL-1) ve TNF-alfa gibi diğer sitokinler de rol oynamaktadır. CRP'nin sepsiste akut başlangıcı, klinik takip ve tedavinin başarı düzeyini göstermede etkili bir parametre olduğu düşünülmektedir (95). CRP, enfeksiyon dışında da birçok enflamatuvar durumda yüksek olarak görülmektedir. Yapılan birden fazla çalışmada CRP'nin kardiyometabolik hastalıkların oluşmasında önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (96). Son on yılda yapılan araştırmalar giderek artan bir şekilde obezitenin enflamatuvar bir hastalık olarak kabul etmektedir. Sistemik enflamasyonda artışa neden olan yağ dokusunun enflamatuvar bir infiltrasyonuna, normal olmayan endokrin hormon salınımına ve sitokin salınmasına yol açar. Yağ dokusu seviyesi, bol miktarda triaçilgliserol ve enflamatuvar sinyal yollarını aktive eden adipositlerden oluşturur. Kanda seviyesi artış gösteren serbest yağ asidi ve serbest yağ asidi yıkım metabolitleri proinflamatuvar yanıtı uyarır, bu uyarı sitokin salgılanmasına neden olarak enflamatuvar yanıtı başlatır (97). Yağ dokusundan karaciğere doğrudan sitokin maruziyeti daha fazla iltihaplanmaya neden olmaktadır. Bunun yanı sıra besin fazlalığı durumunda da triaçilgliserol ve serbest yağ asitlerinin birikimi karaciğerdeki hücresel düzeyde hasara yol açarak diaçilgliserol ve seramid birikimine yol açar (98). Obezitede görülen enflamasyon, karaciğerde CRP salınımının artmasına sebep olan TNF-alfa, monosit

kemoatraktan protein-1, kemokin ligand 2, interlökin-6 ve interlökin-1B dahil olmak üzere geniş bir sitokin yelpazesinin uyarılmasını sağlar (99).

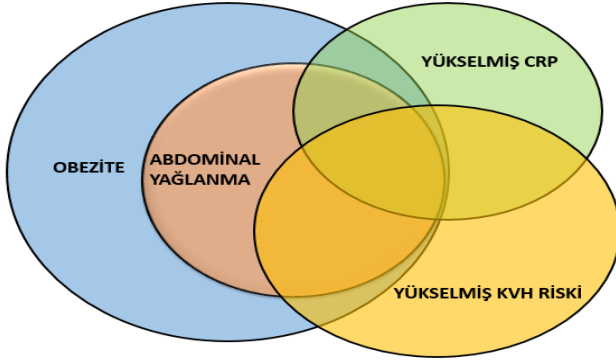
Özellikle obez hastalarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan salınan IL-6'nın CRP yüksekliğine neden olduğu öne sürülmüştür (80,100). (Şekil 1)

Şekil 1: Abdominal yağlanma, sistemik enflamasyon ve sitokin salınımı



Artmış fiziksel aktivitenin, CRP değerinin azaltılmasında etki gösterdiğini çalışan araştırmalar vardır (101,102). Obez ve insülin direnci olan hastalarda subklinik enflamasyonun varlığı, kardiyovasküler riski arttırdığı göstermektedir. Birçok çalışma, obezite ile CRP arasındaki epidemiyolojik ilişkileri tanımlamıştır (103). Bu sonuçlar serum CRP seviyesi ile obezite arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. (Şekil 2)

Şekil 2: Obezite, CRP ve Kardiyovasküler hastalık



2.3.2. Beyaz Hücre Sayısı(WBC)

Birçok hastalığın tanı, tedavi ve takip amacıyla kullanılan yol gösterici bir parametre olan beyaz hücre sayısı; vücudu enfeksiyona ve yabancı maddelere karşı savunan immün sisteminde görev alan hücrelerinden biridir. WBC artışı genellikle nötrofil sayısındaki artış ile ilişkili olabilir; ancak diğer kan hücreleri: lenfosit, monosit, eozinofil veya bazofil sayısındaki artış da WBC değerini arttırabilir (104).

2.3.3. Eritrosit Dağılım Genişliği(RDW)

Periferik kandaki eritrositlerin boyutlarındaki çeşitliliği gösteren bir parametre olarak eritrosit dağılım genişliği (RDW) kullanılmaktadır. Rutin kan sayımlarında değerlendirilen bir parametredir (105). RDW değeri; eritrosit volümünün standart sapmasının, ortalama eritrosit volümüne oranıyla bulunan değerin 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır (106). Kan transfüzyonu ve demir, B12 vitamini, folik asit eksikliği gibi durumlarda RDW değerinde artış görülmektedir (107). RDW birçok çalışmada enflamasyon belirteci olarak kullanılmış. Çalışma sonuçlarına göre enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği görülmüştür (108,109).

2.3.4. Ortalama Trombosit Hacmi(MPV)

Trombositlerin ortalama boyutunu gösteren ortalama trombosit hacmi (MPV); trombosit aktivasyonu ve işlevi üzerine bilgi verir. Enflamasyonda önemli role sahip olan trombositler; sitokinler ve koagülasyon faktörlerinin salınmasını sağlar. Bu sayede artmış MPV değeri trombosit aktivitesinin ve enflamasyon düzeyinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle enflamasyon belirteci olarak kullanılan çalışma vardır (110).

2.3.5. Trombosit/Lenfosit Oranı(TLO)

Trombositler, vasküler endotelial hücrelerdeki hasara cevap verme yeteneği olan, çekirdeği olmayan kan hücreleridir. Dolaşımdaki trombositler vasküler hasar bölgesindeki lenfositlerle etkileşime girebilir. Bunun sonucunda lenfosit proliferasyonunu baskılayabilirler (111). Bu göstermektedir ki TLO'nun neoplastik, enflamatuvar ve metabolik hastalık gibi durumlarda prognoz hakkında bilgi vermeyi sağlayan bir parametre olarak kullanılabileceği ortaya çıkmıştır (112). Bu TLO'nun bir subklinik enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2.3.6. Nötrofil/LenfositOranı(NLO)

İki temel hücre grubunun beraber işlev gösterdiği lökositler vücudumuzun immün sistemini oluşturmaktadır. Bağışıklık sistemi sayesinde hastalıklarla ve zararlı etkenlerle mücadele edilebilir. Bağışıklık sisteminde görevli bu hücreler granülositler ve lenfositlerdir (agranülositler). Granülosit hücreler; bazofil, nötrofil, mast hücreleri, eozinofil, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositlerden oluşmaktadır. Lenfositler doğal öldürücü hücreler ile T ve B lenfositlerden oluşmaktadır. Granülositler vücuda giren yapısı büyük bakteri, virüs gibi patojenleri etkisiz hale getirir. Granülositler etki etmesi için özelleşmiş aracı moleküllere ihtiyaç duymaz (113). Sistemik bir enfeksiyon, enflamasyon durumunda kandaki nötrofil sayısı artar (114).

Tam kan sayımı ile kolaylıkla elde edilebilen NLO sistemik enflamatuvar yanıtın bir gösterge parametresidir (115,116). NLO günümüzde birçok çalışmada kullanılan

popüler bir parametredir. NLO subklinik enflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır (117).

2.4. Monosit/HDL-Kolesterol Oranı

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'in plazmada artması ile morbidite ve mortalite riskinin kardiyojenik açıdan azalma gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (118). HDL'nin endotel hücreler üzerinde enflamasyonu sitokinler üzerinden baskıladığı yapılmış olan birden fazla çalışma ile gösterilmiştir (119). Yapılan çalışmalarda HDL-Kolesterol seviyesiyle sitokinler ve CRP gibi proinflamatuar ajanların etki ve düzeyi ile zıt ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sayede enflamasyon ve antienflamasyonun oluşturduğu dengede etkili olduğu görülmüş, koroner arter hastalığı açısından birçok kez çalışılmıştır (120).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız geriye dönük veriler kullanılarak yapıldı. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmuş 10-18 yaş aralığında bulunan hastaların sonuçları alındı. Toplamda 29 obezite tanılı, 32 metabolik sendromlu çocuk ve adölesanlardan oluşan hasta grubu alındı. Yaş ve cinsiyet özellikleri hasta grubuna benzer 25 kişiden oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu; enfeksiyonu, romatizmal hastalığı, metabolik hastalığı bulunmayan ve aktif hiçbir şikayeti olmayan tamamen sağlıklı rutin sağlam çocuk muayenesi için çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine müracaat etmiş ve laboratuvar tetkiki alınmış bireylerden seçildi. Hastaların hastane otomasyon sisteminde kayıtlı olan anemnez, fizik muayene, antropometrik ölçümleri, pubertal gelişimlerine ait kayıtları alındı.

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Etik Kurul Kayıt No:21-KAEK-160)

YÖNTEM:

Antropometrik Ölçümler;

Araştırma için hastaların dosya bilgilerinden rutin muayene sırasında bakılan yalın ayakla, ayakta duvara sabitlenmiş stadiometre ile boyları, dijital tartı cihazı ile ölçüleri kaydedilen ağırlıkları alındı. Hastaların bel çevresi ölçüleri kaydedildi. Boy uzunluk ve vücut ağırlık ölçüleri değerlendirilerek obez, metabolik sendromlu ve kontrol grubunun VKİ değerleri hesaplandı. $VKI = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$ formülüne göre hesaplanmış olup VKİ persentil eğrisine göre 95. persentil ve üzeri olanlar obez olarak kabul edildi. Bir de VKİ standart sapma skorları (SSS) bulundu.

Obezite ve Metabolik Sendrom Kriterleri;

VKİ percentil eğrisine göre 95. percentil üstü olanlar obez olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanısı NCEP/ATP III ve DSÖ tarafından tanımlanan yetişkin metabolik sendrom ölçütleri çocukluk çağı yaşı, cinsiyete ve puberteye göre referans değerleri ile değiştirilerek hazırlanan ölçütler kullanıldı. En az üç kriteri sağlayan hastalar metabolik sendromlu olarak kabul edildi.

Çalışmamızda kullanılan metabolik sendrom tanı kriterleri;

1. Obezite (VKİ 95. percentil ve üstü olması)
2. Glukoz metabolizma bozukluğu (insülin direnci veya diyabetes mellitus)
3. Hipertansiyon (sistolik ve/veya diyastolik tansiyon basıncının 95. percentil ve üzeri olması)
4. Dislipidemi (TG >100 mg/dl ve/veya HDL-Kolesterol <45 mg/dl)

Bu dört kriterden en az üçünün karşılanması halinde metabolik sendrom tanısı konuldu (67,68).

Tansiyon Ölçümü;

Tansiyon arteriyel değerleri, yaşa ve cinsiyete göre referans değerleri ile karşılaştırarak 95. percentil üzeri hipertansiyon kabul edildi.

İnsülin Direnci Değerlendirmesi ve Biyokimyasal Analizler;

“Homeostasis model assessment of insülin resistance” (HOMA-IR) değerleri: Açlık İnsülin Düzeyi (mIU/ml) X Açlık Glukozu (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR değeri; prepubertal erkeklerde 2.67’den, kızlarda 2.22’den, pubertal erkeklerde 5.22’den, kızlarda 3.82’den büyük olanlar pozitif olarak kabul edildi (118).

Hasta tetkiklerinde trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz

(ALT), total kolesterol (TK) düzeyleri değerlendirildi. TG, HDL-K düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre hazırlanmış referans değerleri ile karşılaştırılarak TG >100 mg/dl ve/veya HDL-K <45 mg/dl olması dislipidemi olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunun Monosit/HDL-K, TG/HDL-K oranı hesaplandı. Hasta ve kontrol grubundan daha önce alınan hemogram değerlerinden subklinik enflamasyon göstergeleri olarak NLO, TLO, MPV, RDW, WBC ve CRP değerleri alındı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmamızda değerlendirilen gruplara ait özellikler hakkında bilgi vermek için tanımlayıcı analizler yapıldı. Gruplar arası farklar parametrik durumlar için Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova); parametrik olmayan durumlar için ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ile incelendi. Pearson Korelasyon Analizi ile korelasyon değerleri hesaplandı. p değerleri 0,05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

4. BULGULAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmuş 10-18 yaş 29 obez, 32 metabolik sendrom ve 25 kontrol grubunu içeren hasta ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun tüm verilerinin karşılaştırması yapıldı (Tablo 4).

Her bir grup içindeki çocukların yaşlarının ortalama değerleri, normal vücut kitle indeksine sahip çocuklar için $13,76 \pm 2,05$ yıl, obez çocuklar için $13,66 \pm 2,65$ yıl, metabolik sendromlu çocuklar için $13,59 \pm 1,83$ yıl olarak hesaplandı. Obez, metabolik sendromlu ve kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0,960$) (Tablo 5).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre kontrol grubunun VKİ $24,75 \pm 2,12$, metabolik sendromlu grup için VKİ $32,57 \pm 4,37$ ve obez grup için $31,90 \pm 5,20$ olarak bulundu. Obez ve metabolik sendromlu hastalar karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p:0,850$). Fakat metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubu ($p:<0,001$), obez ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulundu ($p:<0,001$) (Tablo 5).

Grupların VKİ persentil değerleri karşılaştırıldığında elde ettiğimiz sonuçlara göre kontrol grubunun VKİ persentil $88,05 \pm 9,75$, metabolik sendromlu grup için VKİ persentil $96,63 \pm 1,83$ ve obez grup için VKİ persentil $99,58 \pm 0,65$ olarak bulundu. Obez ile kontrol ($p:0,001$), metabolik sendrom ile kontrol grubu arasında ($p:0,012$) anlamlı bir fark görüldü. Obez ve metabolik sendrom arasında anlamlı fark görülmedi ($p:0,551$) (Tablo 5). Hastaların hesaplanan VKİ SSS değerleri obez grup $3,01 \pm 0,60$, metabolik sendromlu grup için $2,85 \pm 0,60$ ve kontrol grup $1,31 \pm 0,45$ olarak bulundu. Obez ve metabolik sendrom arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p:0,516$); metabolik sendrom ile kontrol grubu arasında ($p:<0,001$) ve obez ile kontrol grubu arasında ($p:<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: Tüm grupların demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı;

	Kontrol	Metabolik Sendrom	Obez	p
Kız	11	21	16	
Erkek	14	11	13	
Yaş	13,76	13,59	13,66	0,960
WBC	7,60	10,96	9,32	0,342
RDW	13,41	13,66	13,74	0,669
MPV	9,10	9,30	9,29	0,782
TLO	125,26	132,30	124,58	0,742
NLO	1,76	1,82	2,01	0,506
AST	21,58	20,96	23,64	0,350
ALT	21,23	24,13	25,31	0,633
TG/HDL-K	2,97	3,78	2,65	0,104
Monosit/HDL-K	0,01	0,01	0,01	0,302
CRP	2,64	5,30	4,76	0,031*
HBA1C	5,22	5,40	5,23	0,199
Total Kolesterol	161,17	155,46	159,45	0,812
Trigliserid	129,14	146,21	123,11	0,491
LDL-K	105,47	99,01	104,30	0,696
HDL-K	48,25	41,94	49,36	0,016*
İnsülin	18,30	36,18	19,40	<0,001*
HOMA-IR	4,16	8,63	4,37	<0,001*
Sistolik Tansiyon	114,52	123,59	114,34	0,001*
Diastolik Tansiyon	69,36	81,16	73,00	<0,001*
Boy	158,18	161,94	152,38	0,016*
Bel Çevresi	79,40	98,67	93,67	<0,001*
Persentil	88,05	96,63	99,58	0,001*
Kilo	62,93	86,63	74,51	<0,001*
VKİ	24,75	32,57	31,90	<0,001*
SSS	1,31	2,85	3,01	<0,001*

(VKİ: vücut kitle indeksi, SSS: standart sapma skorları, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, TLO: trombosit/lenfosit oranı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı)

Tablo 5: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin VKİ, VKİ persentil ve VKİ SSS değerlerinin karşılaştırması

	Kontrol	Metabolik Sendrom	Obez		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	F	P
Kilo	62,93 ^a ±13,10	86,63 ^b ±17,11	74,51 ^c ±18,07	14,753	<0,001*
VKİ	24,75 ^a ±2,12	32,57 ^b ±4,37	31,90 ^b ±5,20	28,609	<0,001*
Persentil	88,05 ^a ±9,75	96,63 ^b ±1,83	99,58 ^b ±0,65	7,844	0,001*
SSS	1,31 ^a ±0,45	2,85 ^b ±0,60	3,01 ^b ±0,60	73,042	<0,001*
Yaş	13,76±2,05	13,59±1,83	13,66±2,65	0,040	0,960

(VKİ: vücut kitle indeksi, SSS: standart sapma skorları ^a : aynı üst indis istatistiksel farksızlığı,

^b:farklı üst indis istatistiksel farklılığı ^c : farklı üst indis istatistiksel farklılığı SS: standart sapma)

Grupların sistolik ve diyastolik kan basınçları; kontrol grup sistolik kan basıncı 114,52±9,74, diyastolik kan basıncı 69,36±11,52, obez grup için sistolik kan basıncı 114,34±9,06, diyastolik kan basıncı 73,00±11,20 ve metabolik sendromlu grup için sistolik kan basıncı 123,59±11,39, diyastolik kan basıncı 81,16±10,69 olarak bulundu. Grupların sistolik (p:0,998) ve diyastolik (p:0,456) kan basınçları karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile obez grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte sistolik tansiyonda metabolik sendrom ile kontrol grubu (p:0.004) ve metabolik sendrom ile obez grup arasında (p:0,002) fark görüldü. Diyastolik tansiyon metabolik sendrom ile obez arasında (p:0,014) ve metabolik sendrom ile kontrol grubu arasında (p:<0,001) fark görüldü. Bunun sonucunda metabolik sendromlu hastalarda kontrol ve obez grubuna göre sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yüksek olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırması;

	Kontrol	Metabolik Sendrom	Obez	F	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Sistolik Tansiyon	114,52±9,74 ^a	123,59±11,39 ^b	114,34±9,06 ^a	8,157	0,001*
Diyastolik Tansiyon	69,36±11,52 ^a	81,16±10,69 ^b	73,00±11,20 ^a	8,610	<0,001*

(^a : aynı üst indis istatistiksel farksızlığı, ^b: farklı üst indis istatistiksel farklılığı SS: standart sapma)

Gruplar HOMA-IR düzeylerine göre karşılaştırıldığında metabolik sendrom ile kontrol grubu (p:<0,001) ve metabolik sendrom ile obez grup arasında fark bulundu (p:<0,001) (Tablo 7).

Gruplar insülin düzeylerine göre karşılaştırıldığında metabolik sendrom ile kontrol grubu (p:<0,001) ve metabolik sendrom ile obez grup arasında fark görüldü (p:<0,001) (Tablo 7).

Çalışmamız metabolik sendrom tanı kriterleri içinde yer alan lipid parametrelerinden total kolesterol, trigliserid ve LDL-Kolesterol değerleri gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında fark bulunmadı. Ancak metabolik sendromda tanı kriteri olan HDL-Kolesterol düzeyleri metabolik sendrom ile obez grup kıyaslandığında, aralarında anlamlı bir fark olduğu görüldü (p:0,020) (Tablo 7).

Gruplar karşılaştırıldığında metabolik sendromu olan grubun obez grup ve kontrol grubuna göre HDL-K, insülin, HOMA-IR, sistolik ve diyastolik kan basıncının anlamlı bir fark olduğu görüldü.

Tablo 7: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin lipid parametreleri, insülin ve HOMA-IR düzeyleri karşılaştırması;

	Kontrol	Metabolik Sendrom	Obez	F	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Total Kolesterol	161,17±36,63	155,46±31,49	159,45±36,00	0,209	0.812
Trigliserid	129,14±81,72	146,21±80,48	123,11±72,29	0,718	0,491
LDL-Kolesterol	105,47±36,24	99,01±26,05	104,30±31,22	0,365	0,696
HDL-Kolesterol	48,25±11,34 ^{ab}	41,94±10,56 ^a	49,36±9,83 ^b	4,365	0,016*
İnsülin	18,30±10,61 ^a	36,18±21,23 ^b	19,40±5,82 ^a	14,289	<0,001
HOMA-IR	4,16±2,43 ^a	8,63±5,21 ^b	4,37±1,34 ^a	15,375	<0,001

(HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, ^a: aynı üst indis istatistiksel farksızlığı, ^b: farklı üst indis istatistiksel farklılığı, ^{ab}: iki farklı grupta istatistiksel farksızlığı)

Çalışmamızda subklinik inflamasyon belirteçleri olarak değerlendirilen WBC, RDW, MPV, TLO ve NLO değerleri kontrol grubu, obez grup ve metabolik sendromlu grup arasında karşılaştırıldı. Karşılaştırma neticesinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 8).

Hastaların akut faz reaktanı CRP değerlerinin kontrol, obez ve metabolik sendromlu hastalar arasında karşılaştırıldı. Kontrol grupta 2,64±3,66, obez hasta grubunda 4,76±3,29, metabolik sendromlu hasta grubu için de 5,30±4,41 olarak bulundu. Metabolik sendromlu hasta grubunun CRP değeri kontrol grubundan yüksekti (p:0,031) (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin subklinik inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırılması;

	Kontrol	Metabolik Sendrom	Obez	F	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
WBC	7,60±1,89	10,96±13,75	9,32±2,05	1,088	0,342
RDW	13,41±1,42	13,66±1,15	13,74±1,58	0,404	0,669
MPV	9,10±1,33	9,30±1,08	9,29±1,24	0,247	0,782
TLO	125,26±43,39	132,30±48,16	124,58±35,92	0,300	0,742
NLO	1,76±0,81	1,82±0,75	2,01±0,93	0,687	0,506
CRP	2,64±3,66	5,30±4,41	4,76±3,29	3,612	0,031

(TLO: trombosit/lenfosit oranı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, SS: standart sapma)

Hastaların kardiyak komplikasyonlarını değerlendirmek üzere bakılan Trigliserid/HDL-K, Monosit/HDL-K oranları kontrol, obez ve metabolik sendromlu hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında fark bulunmadı. (Tablo 9).

Tablo 9: Kontrol, obez ve metabolik sendromlu çocuk hastaların gruplarına ilişkin Trigliserid/HDL-K, Monosit/HDL-K,AST ve ALT değerleri ile karşılaştırılması;

	Kontrol	Metabolik Sendrom	Obez	F	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
TG/HDL-Kolesterol	2,97±2,12	3,78±2,33	2,65±1,83	2,323	0,104
Monosit/HDL-Kolesterol	0,01±0,01	0,01±0,01	0,01±0,00	1,2013	0,302
AST	21,58±5,70	20,96±7,01	23,64±8,98	1,185	0,311
ALT	21,23±12,69	25,31±17,51	24,13±16,71	0,306	0,737

(TG: trigliserid, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, SS: standart sapma)

Çalışmamızda karaciğer transaminazları olan AST, ALT değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. AST değerleri kontrol grubunda 21,58±5,70, metabolik sendromlu grupta 20,96±7,01 ve obez grup için 23,64±8,98 olarak bulundu. ALT değerleri kontrol grup için 21,23±12,69, obez grup

25,31±17,51, metabolik sendromlu hastalar için de 24,13±16,71 olarak bulundu. AST ve ALT değerlerinin obez, metabolik sendrom ve kontrol grubu değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 9).

CRP değerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması sonucu CRP değerinin kontrol grubu, metabolik sendromlu hastalar ve obez hastalar arasında çoklu karşılaştırması yapıldı (Tablo 10).

Tablo 10: CRP değerinin metabolik sendrom, obez ve kontrol grubu ile karşılaştırması;

		Ortalama Fark	Standart Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Metabolik Sendrom	-2,65719*	1,02610	0,031	-5,1059	-0,2084
	Obez	-2,12240	1,04912	0,113	-4,6261	0,3813
Metabolik Sendrom	Kontrol	2,65719*	1,02610	0,031	0,2084	5,1059
	Obez	0,53477	0,98557	0,851	-1,8173	2,8868

CRP değerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması ile CRP değerinin diğer bakılan parametreler ile korelasyonunu değerlendirdik.

Buna göre CRP değeri ile AST değerinde hiçbir grup içinde korelasyon görülmezken, ALT değerinin genel ve kontrol grubu içinde korelasyon görüldü. Genel grup içinde zayıf bir korelasyon görülürken kontrol grubu içinde orta şiddette bir korelasyon ilişkisi vardı (genel grup $r^2:0,244$ $p:0,024$, kontrol grubu $r^2:0,526$ $p:0,007$) (Tablo 11).

Tablo 11: CRP değerinin WBC, RDW, MPV, TLO, NLO, AST, ALT, TG/HDL-K, Monosit/HDL-K, Yaş, HbA1c ve Total Kolesterol ile korelasyon değerlendirmesi;

		Genel	Kontrol	Metabolik Sendromlu	Obez
WBC	r ²	0,046	0,329	-0,053	0,300
	P	0,671	0,109	0,771	0,114
RDW	r ²	0,164	0,195	0,163	0,099
	P	0,131	0,350	0,372	0,609
MPV	r ²	-0,141	-0,194	-0,284	-0,009
	P	0,194	0,354	0,115	0,963
TLO	r ²	0,059	-0,120	0,196	-0,057
	P	0,587	0,569	0,282	0,768
NLO	r ²	0,109	0,039	0,213	0,012
	P	0,318	0,854	0,241	0,951
AST	r ²	0,086	0,148	0,085	0,064
	P	0,431	0,481	0,643	0,741
ALT	r ²	0,244*	0,526**	0,165	0,123
	P	0,024	0,007	0,367	0,525
TG/HDL-Kolesterol	r ²	-0,019	0,283	-0,310	0,073
	P	0,865	0,171	0,084	0,707
Monosit/HDL-Kolesterol	r ²	0,376**	0,392	0,247	0,482**
	P	0,000	0,053	0,172	0,008
Yaş	r ²	-0,084	0,120	-0,230	-0,078
	P	0,444	0,568	0,206	0,688
HbA1c	r ²	0,135	0,348	-0,078	0,367
	P	0,215	0,089	0,670	0,051
Total Kolesterol	r ²	-0,149	-0,053	-0,041	-0,354
	P	0,171	0,801	0,822	0,060

(NLO: nötrofil/lenfosit oranı TLO: trombosit/lenfosit oranı)

Monosit/HDL-Kolesterol oranı genel ve obez grup içinde CRP değeri ile korelasyon gösterdi. Özellikle obez hasta grubunda orta şiddette bir korelasyon gösterdi. Genel grup ile zayıf korelasyon ilişkisi vardı (genel grup r²:0,376 p:0,01, obez hasta grubu r²:0,482 p:0,008) (Tablo 11).

HDL-Kolesterol ile CRP arasındaki ilişki incelendiğinde HDL-Kolesterol genel grup içinde negatif yönde bir korelasyon gösterdi (r²:-0,247 p:0,022) (Tablo 12).

Tablo 12: CRP'nin LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, İnsülin, HOMA-IR, Sistolik tansiyon, Diyastolik tansiyon, Boy, Kilo, Vücut kitle indeksi, Vücut kitle indeksi persentil değeri, SSS ve Bel çevresi ile ilişkisini değerlendirmesi;

		Genel	Kontrol	Metabolik Sendromlu	Obez
LDL-Kolesterol	r ²	-0,091	0,009	-0,002	-0,261
	P	0,407	0,964	0,991	0,171
HDL-Kolesterol	r ²	-0,247*	-0,372	-0,038	-0,339
	P	0,022	0,067	0,835	0,072
İnsülin	r ²	0,170	0,275	0,065	-0,100
	P	0,118	0,183	0,723	0,607
HOMA-IR	r ²	0,154	0,287	0,033	-0,100
	P	0,157	0,165	0,856	0,605
Sistolik Tansiyon	r ²	0,081	0,143	-0,091	0,051
	P	0,461	0,495	0,621	0,792
Diyastolik Tansiyon	r ²	0,148	0,321	-0,130	0,060
	P	0,174	0,118	0,477	0,756
Boy	r ²	-0,066	0,200	-0,276	-0,114
	P	0,548	0,337	0,126	0,556
Kilo	r ²	0,109	0,216	-0,259	0,110
	P	0,320	0,299	0,153	0,571
VKİ	r ²	0,255*	0,233	-0,174	0,410*
	P	0,018	0,263	0,341	0,027
Persentil	r ²	0,066	-0,080	-0,034	0,066
	P	0,547	0,705	0,852	0,735
SSS	r ²	0,220*	-0,081	-0,007	0,089
	P	0,042	0,701	0,971	0,646
Bel Çevresi	r ²	0,277	0,248	-0,336	0,582
	P	0,131	0,490	0,286	0,100

(VKİ: vücut kitle indeksi SSS: standart sapma skorları)

VKİ ile CRP korelasyonuna baktığımızda genel grupta zayıf korelasyon, obez hasta grubunda orta şiddetli korelasyon görüldü (genel grup r²:0,255 p:0,018, obez hasta grubu r²:0,410 p:0,027). SSS ile CRP arasındaki korelasyonda genel grup içinde zayıf korelasyon görüldü (r²:0,220 p:0,042) (Tablo 12).

CRP değeri HDL-Kolesterol ile negatif yönlü, VKİ, SSS, ALT ve Monosit/HDL-K oranı ile pozitif yönlü korelasyon gösterdi.



5. TARTIŞMA

Obezite, özellikle santral obezite, glukoz metabolizma bozukluğu, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeyi) ve insülin direncinin birlikte görüldüğü durum metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır (16,17). Metabolik sendromun komponentlerinin sistemik enflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir (5). Bu sistemik enflamasyon belirteçlerinin başında CRP değeri gelmektedir. CRP dışında; beyaz hücre sayısı (WBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranının da (NLO ve TLO) sistemik enflamasyonun belirteci olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. (9-10).

Travma, enfeksiyon, enflamasyon ve doku hasarında serumda artan, karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanı CRP, basit, ucuz ve yaygın olarak kullanılan bir parametredir. CRP'nin özellikle subklinik enflamasyon durumlarında da yükseldiği bilinmektedir.

Çalışmamızda serum CRP düzeylerinin metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Obez hasta grubu ile kontrol ve metabolik hasta grubu arasında fark yoktu. Çalışmamızda CRP değeri subklinik enflamasyon belirteçleri arasındaki anlamlı sonuç bulunan tek parametredir. Çalışmamızda araştırdığımız diğer parametrelerde anlamlı sonuç bulunmadı. CRP değerinin diğer parametrelerle korelasyonuna baktık. CRP değeri ile Monosit/HDL-Kolesterol oranı arasında korelasyon bulundu. HDL-Kolesterol ile CRP arasındaki ilişki incelendiğinde genel grupta negatif yönde bir korelasyon görüldü. Vücut kitle indeksi ile C-reaktif protein korelasyonuna baktığımızda genel grupta zayıf korelasyon, obez hasta grubunda orta şiddetli korelasyon görüldü. ALT değerinin genel grup içinde zayıf bir korelasyon görülürken kontrol grubu içinde orta şiddette bir korelasyon ilişkisi vardı.

Bu sonuç CRP değerinin metabolik sendromlu hastalarda subklinik enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği sonucunu düşündürmüştür. Bizim bu sonucumuzu destekleyen birçok çalışma vardır.

Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda serum CRP düzeyleri metabolik sendromlu obez ile sağlıklı obez arasında anlamlı derecede yüksek olduğu sonucu dikkati çekmiştir (122). Yine aynı şekilde Visser'in yapmış olduğu çalışmada da obez bireylerde obez olmayan bireylere göre sistemik enflamasyonun daha yüksek olduğunu, CRP'nin ise fazla kilolu ve obez bireylerde obez olmayan bireylere göre daha fazla düzeyde olduğunu göstermişlerdir (80). Margit Frenclih ve arkadaşları tarafından yetişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışmada da 1703 metabolik sendromlu hasta katılmış çalışma sonucunda CRP değeri anlamlı bulunmuştur (123). CRP ve metabolik sendromun komponentleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 2004 yılında yapılan bir çalışma sonucunda santral obezite ile CRP değeri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (124). Metabolik sendrom ve diyabet gelişiminin CRP ile arasındaki ilişkiyi inceleyen 2002 yılında yapılan bir çalışmada; CRP yüksekliğinin metabolik sendrom gelişiminde yüksek risk oluşturduğu sonucuna varmışlardır (125). Metabolik sendromun CRP ile arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan yine başka bir araştırmada CRP seviyesinin metabolik sendromlu hastalarda anlamlı ölçüde yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (126). 2003 yılında Black ve arkadaşları tarafından yapılan CRP, IL-6 ile metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve insülin direnci ilişkisi incelenmiş. Bu çalışmada anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (127). Festa ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma sonucunda metabolik hasta grubunda CRP yüksekliğinin anlamlı olduğu gösterilmiştir (128). Bahadır ve arkadaşlarının nötrofil, lökosit ve CRP gibi enflamasyon göstergeleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışması sonucu metabolik sendrom ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (129). Ford ve arkadaşlarının 20 yaş üzeri 8570 hasta ve kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışma sonucunda metabolik sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında CRP, fibrinojen ve lökosit değerleri, istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (130).

Çalışmamızda bulduğumuz bir başka sonuç CRP değeri ile Monosit/HDL-Kolesterol arasında bulduğumuz pozitif yönlü korelasyon sonucudur. Monosit/HDL-Kolesterol oranının metabolik sendromlu hastalardaki enflamasyonu ve insülin direncini gösteren bir parametre olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Metabolik sendrom hastalarında Uslu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Monosit/HDL-Kolesterol ile insülin direnci arasında ilişki bulunmuştur (131). Ayrıca Uslu ve arkadaşlarının

çalışmasının diğer sonuçları Monosit/HDL-Kolesterol ile AKŞ, WBC, VKİ arasında aynı yönlü, HDL-Kolesterol ile negatif yönde korelasyon görülmüş. Metabolik sendrom ile Monosit/HDL-Kolesterol arasındaki ilişkiyi araştıran 394 hasta 377 kontrol grubundan oluşan bir başka çalışmada metabolik sendrom hastalarında yüksek değerlerde Monosit/HDL-Kolesterol ile yüksek VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon, AKŞ ve WBC değerleri ve düşük HDL değeri tespit edilmiştir (132).

Hiura ve arkadaşları 144 erkek çocukta CRP, obezite, kan basıncı ve serum lipid düzeyi ilişkisini araştırmış, CRP artışı ile ateroskleroz arasında önemli ilişki bulunduğunu göstermişlerdir (133). Yine başka bir çalışmada CRP düzeyi ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi saptamak için 186 bireyi kapsayan bir çalışma yapılmış. Çalışma sonucunda serum CRP düzeyi ile vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasında kuvvetli bağ olduğu gösterilmiştir (134). Kahn ve arkadaşlarının CRP seviyesinin yeni diyabetes mellitus tanısı almış her hastada metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı ile doğrusal ve pozitif olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (135).

Çalışmamızda bulduğumuz diğer bir sonuç genel ve kontrol grubunda ALT ile CRP arasındaki pozitif yönlü korelasyondur. Bu bize sağlam hasta grubunda karaciğerin enflamasyona daha yatkın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz obez hasta grubunda VKİ ile CRP değeri arasındaki pozitif yönlü orta şiddetli korelasyondur. Bu ilişki bize CRP değeri ile VKİ arasında doğrusal bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan CRP değeri ile VKİ arasındaki ilişkiyi gösteren iki çalışma da bizim bulduğumuz bulgularla uyumlu bulunmuştur (80,136). Bu da bize obezitenin sıklıkla enflamasyona sebep olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmaların sonucu; abdominal obezitenin ve özellikle metabolik sendromun serum CRP değeri ile ölçülen sistemik enflamasyon ile açık bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bizim yaptığımız çalışma da aynı sonucunu göstermiştir. Ayrıca Monosit/HDL-kolesterol oranının insülin direnci ve enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR

1. Metabolik sendromlu hastalarda CRP değeri kontrol grubundan yüksekti.
2. Obez hasta grubu ile metabolik sendromlu ve kontrol grubunun CRP seviyesi arasında fark yoktu.
3. Serum CRP ile Monosit/HDL-Kolesterol düzeyi genel ve obez grup içinde aynı yönlü korelasyon vardı. Bu sonuç, obez hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede kullanılabileceğini düşündürmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. Overweight and Obesity, Nelson textbook of pediatrics.2020;1876-1878.
2. Koyuncuoğlu Güngör N. Overweight and obesity in children and adolescents. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology 2014;6(3):129-43.)
3. Mason K, Page L, Balıkçioğlu PG. Screening for hormonal, monogenic and syndromic disorders in obese infants and children. Pediatrics annals 2014;43(9);218-24.)
4. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine orga. In:Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. J Clin Endocrinol Metab;2004. P.2548-56.)
- 5.Hotamışligil GS, Amer P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-a in human obesity and insülin resistance. Journal of Clinical Investigation 1995;95(5):2409-15.)
6. Lira FS, Rosa JC, Lima-Silva AE, Souza HA, Caperuto EC, Seelaender MC, et al. Sedentary subjects have higher PAI-1 and lipoproteins levels than highly trained athletes. Diabetol Metab Syndr 2010;2(1).
7. Başer M, Maviş O, Özgür R, Özdemir AA, Özkeskin A, Küçükdemirci Ö ve ark. Diyabetik Obez Hastalarda Obezitenin Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein(Hs-CRP) ile İlişkisi. Haseki Tıp Bülteni. 2013;51(3):120-124;8:89-95.)
8. Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H, Sisman AR, Yuksel F, et al. The levels of soluble CD40 ligand and C-reaktif protein in normal weight, overweight and obese people. Clin Med Res 2010;8:89-95.)
9. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Akyol C ve ark. Psoriasiste ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı. Türkderm 2015;49:112-116

- 10.** Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of Pathology And Laboratory Medicine*,2009;133(4):628-32.)
- 11.** Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH, Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones.* 2009;41(1):20-4
- 12.** Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Bronch M, Estepa A, Megia A, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol.(Oxf)*. 2005 Sep;63(3):329-35.)
- 13.** Çağdaş M, Karakoyun S, Yesin M, et al. The Association between Monocyte HDL-C Ratio and SYNTAX Score and SYNTAX Score II in STEMI Patients Treated with Primary PCI. *Acta Cardiol Sin.* 2018;34(1):23-30. Doi:10.6515/ACS.201801_34(1).20170823A.)
- 14.** Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(8):1619-1625. Doi:10.1007/s11255-014-0730-1)
- 15.** Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Marrison J, Sherwin RS, Caprio S, Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350:2362-2374,2004.
- 16.** Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553,1998.
- 17.** Meigs JB, The metabolic syndrome. *BMJ* 327:61-62, 2003.)

- 18.** Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, The metabolic syndrome a new worldwide definition. Lancet 366:1059-1062,2005.
- 19.** Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1595-1607,1998.)
- 20.** McGill HC, Jr., McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century:implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. Circulation 2008;117(9):1216-27.
- 21.** Gray DS,Fujioka K. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. J Clin Epidemiol 1991;44(6):545-50.
- 22.** Revicki DA, Israel RG. Relationship between body mass indices and measures of body adiposity. Am J Public Health 1986;76(8):922-4.
- 23.** Obesity. World Health Organization, Health Topics. https://www.who.int/health-topics/obesity/obesity#tab=tab_1 (ET: 18.09.2019).
- 24.** Barlow SE, Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics 2007;120 Suppl 4:S164-92.
- 25.** Ness-Abramof R, Apovian CM. Waist circumference measurement in clinical practice. Nutr Clin Pract 2008;23(4):397-404.
- 26.** Radley D, Cooke CB, Fuller NJ, Oldroyd B, Truscott JG, Coward WA, et al. Validity of foot-to-foot bio-electrical impedance analysis body composition estimates in overweight and obese children. Int J Body Compos Res 2009;7(1):15-20.
- 27.** Reilly JJ, Gerasimidis K, Pağaracleous N, Sherriff A, Carmichael A, Ness AR, et al. Validation of dual-energy x-ray absorptiometry and foot-foot impedance against deuterium dilution measures of fatness in children. Int J Pediatr Obes 2010;5(1):111-5.

- 28.** Falbe J, Rosner B, Willett WC, Sonnevile KR, Hu FB, Field AE. Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1497-e505.
- 29.** Gilbert-Diamond D, Li Z, Adachi-Mejia AM, McClure AC, Sargent JD. Association of a television in the bedroom with increased adiposity gain in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA pediatrics*. 2014;168(5):427-34.
- 30.** Eker E, Şahin M. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım *STED* 2002;11(7):246-24
- 31.** Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte J-M, et al. Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(6):613-7.e1.
- 32.** Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(2)253-62
- 33.** Reinehr T, Hinney A, De Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(6):618-22. e5.
- 34.** Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(3):1871-87.
- 35.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018 ISBN:978-605-4011-31-5.
- 36.** Weiss R, Lusting RH, Obesity, metabolic syndrom and disorders of energy balance. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* 4th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders Co;2014. P.956-1014.

37. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in children. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology Volume 1: Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Hypoglycemia. New York: Informa Healthcare USA, Inc;2007. P. 1-36.
38. Pediatrik Endokrinoloji Cinaz P, Bideci A. Gündüz H, Öcal G, Yordam N ve ark. (Editorler). Obezite. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları-Kalkan Matbaacılık, Ankara, 2003. P. 487-505.
39. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Chrisjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. Nature 1998;393(6680):72-6.
40. Pissios P, Bradley RL, Maratos-Flier E. Expanding the scales: The multiple roles of MCH in regulating energy balance and other biological functions. Endocr Rev 2006;27(6):606-20.
41. Lusting RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatr Clin North Am. 2001;48(4):909-930.
42. Pardridge WM, Eisenberg J, Yang J Human Blood-Brain Barrier Insulin Receptor. Journal of Neurochemistry, June 1985 <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07167.x>
43. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372 (6505):425-32.
44. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat Med 1996;2:589-593.

45. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995;44:1467-70.
46. Sliker LJ; Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996;271:5301-4.
47. Spitzweg C, Heufelder AE, More clues from fat mice: Leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590-1.
48. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML, The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obes Rev.* 2007 Jan;8(1):21-34.
49. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000. 62:413-37.
50. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity related diseases. *Biomed res Int* 2014.
51. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1085-91.
52. West DB. Genetic of obesity in human and animals. *Clin Endoc Metab North Am.* 1996;25:801-13.
53. Ben-Sefer E, Ben-Natan M, Ehrenfeld M. Childhood obesity: current literature, policy and implications for practice. *Int Nurs Rev* 2009;56(2):166-73.
54. de Onis M, Blossner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):1032-9.
55. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.* 2003;4(4):195-200.

56. Wijnhoven TM, van Raaij LM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9 year old children. *Pediatr Obes* 2013;8(2):79-97.
57. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, Kocaoglu B, Keskin Y, Hayran O, Manios Y. Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Prev Med* 2005;41:614-21.
58. Pirincci E, Durmus B, Gundogdu C, Acik Y. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among urban school children in Elazığ city, Eastern Turkey, 2007. *Ann Hum Biol* 2010;37(1):44-56.
59. Trowbridge FL, Sofka D, Holt K, et al. Management of child and adolescent obesity: Study design and practitioner characteristics. *Pediatrics* 2002;110(1 pt 2):205-209.
60. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* . 2000;21:500-6.
61. Kiess W, Galler A, Reich A. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity Reviews*. 2001;2:19-24
62. Goodman E, Hinden BR, Khandehval S. Accuracy of teen and parental reports of obesity and body mass index. *Pediatrics*. 2000;106:52-58.
63. Çorakçı A. Risk faktörü olarak obezite. *Aktüel Tıp Dergis. Obezite Özel Sayısı*. 2011;6:33-9
64. Poskitt A. The fat child. In: Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell Scientific Publications. Brook CGD, Clayton P, Brown R (Eds.) 3rd Ed., Oxford. 1995;3:210-233.

- 65.** Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409–15
- 66.** Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE, et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: Dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Comput Biol.* 2009 Mar;5(3).
- 67.** Lira FS, Rosa JC, Lima-Silva AE, Souza HA, Caperuto EC, Seelaender MC, et al. Sedentary subjects have higher PAI-1 and lipoproteins levels than highly trained athletes. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2(1).
- 68.** Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;109:433-8.
- 69.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2018. ISBN:978-605-4011-30-8-5. Baskı: Mayıs 2018.
- 70.** Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/metabolik_sendrom.pdf
- 71.** Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23:469-480.
- 72.** Baranova A, Tran T.P, Binerdinc A, Younossi Z.M. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:801-814.
- 73.** Misra A, Khurana. Obesity and Metabolic Syndrome in Developing Countries: *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):59-530.

- 74.** The IDF consensus definition of the metabolics syndrome in children and adolescents. International Diabetes Federation. E-Library,2007. <https://www.idf.org/e-library/consensusstatements/61-idf-consensus-definition-of-metabolics-syndrome-in-children-and-adolescents.html>
- 75.** Hatun Ş, Çizmecioglu F. Metabolics syndrome in childhood. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48:257-265.
- 76.** Meigs JB. Epidemiology of the metabolics syndrome. Am J Manag Care 2002;8:283-92.
- 77.** Shulman GL. Cellular mechanisms of insülin resistance. J Clin Invest. 2000;106:171-6.
- 78.** Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. ObesRes 2001;9:179-187.
- 79.** Barzin M, Hosseini F, Fekri S, Azizi F. Predictive value of body mass index and waist circumference for metabolics syndrome in 6-12 years olds. Acta Paediatr 2011;100:722-27.
- 80.** Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein in overweight and obese adults. JAMA 1999;282:2131-2135.
- 81.** Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. JAMA 1998;279:1477-1482.
- 82.** Kim K, Valentine RJ, Shin Y, Gong K. Associations of visceral adiposity and exercise participation with C-reactive protein, insülin resistance, and endothelial dysfunction in Korean healthy adults Metabolism 2008;57(9):1181-1189.48

- 83.** McDade TW, Rutherford JN, Adair L, Kuzawa C. Adiposity and pathogen exposure predict C-reactive protein in Filipino women. *The Journal of Nutrition* 2008;138(12):2442-2447.
- 84.** Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Belobrdic DP, Norman RJ. C-reactive protein before and after weightloss in overweight women with and without polycysticovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92(8):2944-2951.
- 85.** Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Iliev D, Öztürk S et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome. *Anatolian Journal of Cardiology* 2015;15(10):816
- 86.** Özsu E, Yazıcıoğlu B. Relationship between obesity and platelet indices in children. *Çukurova Medical Journal* 2018;43(1):30-35.
- 87.** Nalbant A, Konuk S. Obezite ile D vitamini, C-reaktif protein, hemogram parametreleri ve kan grupları arasındaki ilişki. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2018;10(1):20-25.
- 88.** Atmaca HU, Akbaş F, Okten IN, Nuhoglu E, Inal BB. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio serve as an inflammatory marker in obesity. *İstanbul Med J* 2014;15(4):216-20
- 89.** Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:735-46
- 90.** Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*.1930;30;52:561-71.
- 91.** Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959 –1965.

- 92.** S Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunology* 1983;34:141-212.
- 93.** Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:29–36.
- 94.** Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615–1622.
- 95.** Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:601-5.
- 96.** Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(1):29-36.
- 97.** Rocha VZ, Libby P Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:399 – 409
- 98.** Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333–336.
- 99.** Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 2008;216:3–13.
- 100.** Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.

- 101.** Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MI, Willet WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341:650-8.
- 102.** Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722-7.
- 103.** Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–2135.
- 104.** Philip Lanzkowsky JML, Jonathan D. Fish. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Sixth ed. 2016.
- 105.** Morris M, Davey FR. Basic examination of blood. In: Henry JB, editor. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;2001.
- 106.** Marsh Jr W, Bishop JW, Darcy T. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Hematologic pathology*. 1986;1(2):117-23.
- 107.** Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Data From the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-7.
- 108.** Duffy T.P., Kelly W.N., Dupont H.L., Glick J.H., Harris E.D., Hathaway D.R: Approach to the patient with anemia. *Kelly's Textbook of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1997;1295-1299.
- 109.** Chu S.G., Becker R.C., Berger P.B.: Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:148-156.

- 110.** Lee IR, Shin JI, Park SJ, Oh JY, Kim JH. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-6.
- 111.** Zamora C, et al. Binding of Platelets to Lymphocytes: A Potential Anti-Inflammatory Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol*, 2017;198(8):p.3099-3108.
- 112.** Gasparyan A.Y, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*, 2019;39(4):p.345-357.
- 113.** Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat rev Immunol* 2005;5(11):866-879.
- 114.** Salzet M, Tasiemski A, Cooper E. Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids. *Curr Pharm Des* 2006;12(24):3043-3050.
- 115.** Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
- 116.** Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
- 117.** Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts. Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
- 118.** Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *The American Journal of medicine* 1977;62(5):707-14.
- 119.** Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 1995;15(11):1987-94.

120. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SP, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 2008;28(11):207-7.
121. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazıcıoglu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endo* 2010;2:100-6.
122. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weightloss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000;85(9):3338-3342.
123. Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population –based study. *Diabetes Care* 2000;23:1835-1839
124. Aranson D,Bartha P,Zinder O,Kerner A,Markiewichz W,Avizohar Brook GJ,Levy Y.Obesity is the major determinant of elevated C-reactive proteins in subjects with the metabolic syndrome.*Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(5)674-679
125. TS Curch. ,CE Finley,CP Earnest,JB Kompert,LW Gibbons and SN Blair.Relative associations of fitness and fatness to fibrinogen,white blood cell count,uric acid and metabolic syndrome.*International journal of obesity*.2002;25(6):805-813
126. Rutter MK,Meigs JB,Sullivan LM,D'Sr,Wilson PW.reactive protein,the metabolic syndrome,and predictin of cardiovascular events in framingham offspring Study.*Circulation*.American Heart Association,Inc.2004;110(4)380-385
127. Black PH.The inflammatory response is an integral part of the stressresponse;Implications for atherosclerosis,insulin resistance,type II diabetes and metabolic syndrom.*Brain Behav Immun*.2003;17(5)350-364

- 128.** Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Study. *Circulation* 2000;102:42-47
- 129.** Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Iliev D, Öztürk S, Deler M. H, Sarıgüzel Y. C. (2015). Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatolian journal of cardiology*. 15: 816–822.
- 130.** Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
- 131.** Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, Canakcı N, Gunduz M, Karagülle M. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(5):828-33.
- 132.** Battaglia S, Scialpi N, Berardi E, Antonica G, Suppressa P, Diella FA, et al. Gender, BMI and fasting hyperglycaemia influence Monocyte to-HDL ratio (MHR) index in metabolic subjects. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231927-e27.
- 133.** Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res* 2003; 26: 541-546.
- 134.** Klisic A, Vasiljevic N, Simic T, Djukic T, Maksimovic M, Matic M. Karadağ'daki sağlıklı normal kilolu ve aşırı kilolu postmenopozal kadınlarda C-reaktif protein, antropometrik ve lipid parametreleri arasındaki ilişki. *Laboratuvar Med*. 2014; 45 :12–6. [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)]
- 135.** Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, Freed MI, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Lachin JM, Viberti GC. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:2357–2364.

136. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486-492.



8. EKLER



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 509
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 17.06.2021
Toplantı No : 2021/11
Proje No : 21-KAEK-160

29.06.2021

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Ergün SÖNMEZGÖZ

Etik Kurulumuzun 17.06.2021 tarihli toplantısında görüşülen 21-KAEK-160 kayıt numaralı **"Çocukluk Çağı Obezitesi ve Metabolik Sendromun Subklinik İnflamasyon Belirteçleri ve Monosit/HDL-K Oranı Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.



Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
Başkan

