

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE
KAN N-TERMİNAL PRO-BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT DÜZEYİNİN
OBEZİTE VE METABOLİK SENDROMLA İLİŞKİSİ**

Dr. FATİH BATTAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BAHRİ ERMiŞ

ZONGULDAK

2010

T.C.

ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE
KAN N-TERMİNAL PRO-BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT DÜZEYİNİN
OBEZİTE VE METABOLİK SENDROMLA İLİŞKİSİ**

Dr. FATİH BATTAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BAHRİ ERMİŞ

ZONGULDAK

2010

ÖNSÖZ

Öncelikle tıp fakültesi ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen tüm değerli büyüklerime şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam esnasında büyük emeği ve desteği olan, tanımakla onurlandığım tez danışmanım hocam Sayın Doç. Dr. Bahri Ermiş'e;

Birlikte çalışma olanağı bulduğum yetişmemde büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım; Doç. Dr. Fatma Demirel'e, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem Pişkin 'e, Yrd. Doç. Dr. Gonca Üstündağ'a, Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Aydemir'e, Yrd. Doç. Dr. Ebru Kutsal'a, Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Eldeş'e, Yrd. Doç. Dr. Mutlu Yüksek'e, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek'e, Uzm. Dr. Mustafa Çalık'a;

Çocuk Hastalıkları Kliniğinde birlikte çalışmaktan zevk aldığım başta kardeşlerim Uzm. Dr. Güneş Yarımay, Uzm. Dr. Mehmet Ali Çil, diğer asistan arkadaşlarım, bölüm hemşireleri ve yardımcı sağlık personeline;

Tez çalışmam sırasında laboratuvar desteği sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Görkem Mungan'a, Doç. Dr. Murat Can'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa Aydın ve Uzman Dr. Ziyaeddin Aktop ve her iki anabilim dalındaki araştırma görevlilerine ve laboratuvar çalışanlarına;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu ve öğretim görevlisi Firuzan Köktürk'e,

Ömrüm boyunca sabır ve desteklerini esirgemeyen, zor anlarımda hep yanımda olan sevgili annem Nuran Battal, babam Ramazan Battal, kardeşim Esra Battal, biricik eşim Feryal Battal, kızım Elif'im ve babaannem Halime Battal'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr.FATİH BATTAL

ÖZET

Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ve kan N-terminal pro-beyin natriüretik peptit düzeyinin obezite ve metabolik sendromla ilişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak 2010.

Obezite ve metabolik sendromun son zamanlarda çocuk ve ergenlerde arttığı bildirilmektedir. Birçok metabolik anormalliğin eşlik ettiği metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklara ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Natriüretik peptidlerin, obez erişkinlerde, hipertansiyon gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Çocuklarda NT-ProBNP obezite ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. NT-ProBNP düzeyleri ile çocukluk çağı obezitesinde görülen insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerinin birbirleriyle olan ilişkisi araştırılması gereken bir durumdur.

Çalışmamızda, çocukluk çağı obezitesinde metabolik sendrom sıklığı ve kan NT-ProBNP düzeyi ile obezite ve metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 10–16 yaş arası 68 obez ve 35 normal kilolu çocuğun serum NT-ProBNP seviyeleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında antropometrik ölçümler, insülin, HOMA-IR, trigliserit, LDL, HDL değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Vücut kitle indeksi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı pozitif korelasyon tespit edildi. Obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre erken diyastolik dolum hızında istatistiksel anlamlı azalma, ventrikül deserelasyon zamanında uzama (EDZ), erken diyastolik dolum hızı/geç diyastolik dolum hızı ortalamasında (E/A) azalma saptanmıştır. Metabolik sendrom sıklığı IDF kriterlerine göre obez çocuklarda %29,3 bulunmuştur.

Sonuç olarak; kardiyovasküler risk faktörleri ve obezitenin ilişkili olduğu, çocuklarda kan NT-ProBNP düzeyleri ile obezite ve metabolik sendromun anlamlı ilişkisinin olmadığı, ancak obez çocuklarda ekokardiyografik olarak sistolik fonksiyon bozukluğu olmadan diyastolik disfonksiyonun erken evresine ait değişikliklerin başladığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Obezite, metabolik sendrom, sıklık, N-terminal pro-beyin natriüretik peptit, ekokardiyografi

ABSTRACT

The frequency of metabolic syndrome in obese children and blood N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with obesity and metabolic syndrome. Zonguldak Karaelmas Universty, Faculty Of medicine, Department of Children Health and Diseases thesis, Zonguldak 2010.

Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents has increased recently been reported. With many metabolic abnormalities that the metabolic syndrome, cardiovascular disease and even death may result. Natriuretic peptides, obesity in adults, is thought to play a role in the development of hypertension. Relationship between NT-proBNP obesity in children is not known exactly and further studies are necessary to investigate if there is a relationship between NT-ProBNP levels with childhood obesity and metabolic syndrome componets such as insulin resistance, hypertension and hyperlipidemia.

In our study, prevalence of metabolic syndrome in childhood obesity, and blood NT-proBNP levels and the relationship between obesity and metabolic syndrome parameters were studied. Between 10-16 years who agreed to participate in the study of 68 obese and 35 normal weight children serum NT-proBNP levels were compared with each other and we found no statistically significant difference. Between groups in anthropometric measurements, insulin and HOMA-IR, triglycerides, LDL and HDL levels showed no significant difference. Body mass index, systolic and diastolic blood pressure were positively correlated. Obese children than healthy children statistically significant decrease in early diastolic filling rate, prolonged ventricular decelaration time (EDT), early diastolic filling velocity / late diastolic filling velocity averages (E / A) were decreased in. According to the IDF criteria for metabolic syndrome prevalence was 29.3% in obese children.

In conclusion, cardiovascular risk factors and obesity are associated, and the relationship between blood NT-ProBNP levels and obesity were not statistically significant on the other hand in obese children we suggested changes in early stage of diastolic dysfunction without echocardiographic systolic dysfunction occurs.

Key words: Obesity, metabolic syndrome, frequency, NT-ProBNP, echocardiography

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Obezite ve Prevalans.....	3
2.1.1. Basit obezite (Eksojen obezite).....	3
2.1.2. Sekonder obezite.....	3
2.1.2.1. Sekonder Obezite Nedenleri	3
2.1.2.2. Obeziteye etki eden faktörler.....	4
2.1.2.3. Obezitenin ölçüm yöntemleri	6
2.1.3. Obezitenin Komplikasyonlar.....	7
2.1.3.1 Kardiyovasküler hastalıklar ve Hipertansiyon	8
2.1.3.2. Obezite ve diğer sistemler.....	9
2.1.4. Obeziteden Korunma	10
2.1.5. Obez Çocuğun Tedavi Yöntemleri	10
2.2. Çocukluk çağında metabolik sendrom	11
2.2.1. Metabolik Sendromun Patogenezi	16
2.2.2 İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi	16
2.2.3. Metabolik Sendromun Klinik Özellikleri	17
2.2.4. Metabolik Sendrom prevalansı.....	17
2.2.5. Metabolik Sendrom Tedavi	19
2.3. NATRİÜRETİK PEPTİTLER.....	19
2.3.1. Molekül Yapıları	19
2.3.1.1 Atrial/A tipi natriüretik peptit(ANP).....	19
2.3.1.2. Brain/B tipi natriüretik peptit (BNP).....	20
2.3.1.3 C tipi natriüretik peptit (CNP).....	20
2.3.1.4 D tipi natriüretik peptit (DNP).....	20
2.3.2. Natriüretik Peptitlerin Fizyolojik Etkileri.....	21

2.3.3. BNP Ve NT-ProBNP	21
2.3.3.1. BNP ve NT-ProBNP'nin klinikte kullanımı.....	24
2.3.3.2. Çocuklarda BNP VE NT-ProBNP'nin normal plazma düzeyleri	25
2.3.3.3. BNP'nin tedavide kullanımı (Nesiritid)	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grupları.....	27
3.2. Fizik İnceleme, Antropometrik Özellikler ve Vital Bulgular.....	27
3.2.1. Metabolik sendromun tanımlanması.....	28
3.3. Kan Şeker, Lipid ve İnsülin Analizleri	28
3.4. Serum Açlık Kan Şeker Düzeylerinin Ölçümü	28
3.5. Serum HDL Düzeylerinin Ölçümü	28
3.6. Serum LDL Düzeylerinin Ölçümü.....	28
3.7. Serum Trigliserit Düzeylerinin Ölçümü.....	28
3.8. Serum Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü.....	28
3.9. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü	29
3.10. İnsülin Direnci.....	29
3.11. NT-ProBNP Ölçümü	29
3.12. Ekokardiyografik İnceleme.....	29
3.13. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam	29
3.14. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....	31
4.2. Korelasyon analizleri.....	35
5. TARTIŞMA	36
6. KAYNAKLAR.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ANP	: Atrial/A tipi Natriüretik Peptit
ATP	: Adult Treatment Panel
BNP	: Brain/B tipi Natriüretik Peptit
cGMP	: Siklik Guanozin Mono Fosfat
DKK	: Deri Kıvrım Kalınlıkları
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment Of İnsulin Sensitivity
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
Kg	: Kilogram
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MS	: Metabolik Sendrom
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NHANES III	: Third National Health And Nutrition Examination Survey
NP	: Natriüretik Peptit
NPR	: Natriüretik Peptit Reseptörleri
NT-ProBNP	: N-Terminal Pro Beyin Natriüretik Peptit
Ob	: Obezite
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
Tip 2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TG	: Trigliserit
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Natriüretik peptitlerin ortak moleküler yüzük yapıları.....	20
Şekil 2: BNP ve NT-ProBNP sentezi.....	22

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Metabolik sendromun Bileşenleri	12
Tablo 2: NCEP (Adult Treatment Panel [ATP] III) ölçütleri	12
Tablo 3: WHO Sınıflamasına göre metabolik sendrom kriterleri.....	13
Tablo 4: Erişkinler için Metabolik Sendrom Tanısında IDF Kriterleri.....	14
Tablo 5: Çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom için IDF kriterleri.....	15
Tablo 6: Çocukluk Çağında Metabolik Sendromun Klinik Özellikleri.....	17
Tablo 7: Anp ve Bnp'nin Özellikleri	21
Tablo 8: BNP ve NT-ProBNP'yi Ayıran Özellikler.....	23
Tablo 9: Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet dağılımı	31
Tablo 10: Grupların Antropometrik özellikleri	31
Tablo 11: Laboratuvar verileri ile gruplar arası farklılıklar	32
Tablo 12: Ekokardiyografi verileri ile gruplar arası farklılıklar	33
Tablo 13: Kan basıncı değerleri ile gruplar arası farklılıklar.....	34
Tablo 14: Hipertansiyonu olan obez çocuklarla hipertansiyonu olmayan obez çocuklar arasındaki kan NT-ProBNP düzeyi açısından farklılıklar	34
Tablo 15: Metabolik sendromu olan obez çocuklarla olmayan obez çocuklar arasındaki kan NT-ProBNP düzeyi arasındaki ilişki.....	35

1. GİRİŞ

Obezite; vücutta fazla yağ depolanması ile meydana gelen, fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açabilen enerji metabolizması bozukluğudur. Etiyolojisinde genetik, bazal metabolik hız, kalori alımı, yağ hücreleri, yeme alışkanlıkları, çevresel faktörler ve fiziksel aktivitenin rolü vardır (1). Son zamanlarda obezitenin erişkinler gibi çocuklarda da arttığı bilinmektedir. Çocuklarda obezitenin artmasıyla metabolik sendrom sıklığının da arttığı tahmin edilmektedir (2).

Metabolik sendrom, obezitenin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci, lipid bozuklukları ve kan basıncı yüksekliği ile tip 2 diyabetes mellitus ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskinde artış söz konusudur.

Çocukluk döneminde görülen obezite ileriki yaşlarda ortaya çıkabilecek hastalıklar için major risk faktörüdür. Çocukluk döneminde aşırı kilolu olmak ileri yaşlarda da aşırı kilolu olunacağına kuvvetli bir göstergesidir.

Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada, obezlerde, natriüretik peptit düzeylerinin normal kiloda olanlara göre düşük olduğu bildirilmiştir (3, 4). Natriüretik peptit düzeyindeki azalmanın yanı sıra; sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, insülin direnci ve böbrek yapısındaki değişiklikler de obezite ile ilişkili hipertansiyon ve diğer kardiyak disfonksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır.

Obez hastaların kalp tutulumunun gösterilmesinde ve takibinde ekokardiyografik incelemenin önemi tartışılmaz olmakla birlikte, kolay ulaşılamayan, pahalı ve tecrübeye dayalı bir tetkik olması kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Kalbin volüm ve basınç yüklenmesi gibi hemodinamik değişikliklerine bağlı olarak özellikle ventrikül miyositlerinden salınan natriüretik peptit ailesinden olan NT-ProBNP ölçümü; kolay uygulanabilir, ucuz, daha kısa sürede netice alınan ve yoruma dayalı olmayan bir biyokimyasal belirleyicidir.

Bu çalışmada, obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığının tespit edilmesi ve NT-ProBNP düzeyinin obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisi; ayrıca obez çocuklarla sağlıklı çocukların ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite ve Prevalans

Obezite, alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki dengesizlik sonucu, aşırı yağ depolanmasıyla ortaya çıkan klinik bir durumdur. Çocuk ve gençlerde en sık dengesiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %10'nun morbid obez, %15'inin obez, %25'inin fazla kilolu olduğu bilinmektedir. Obezitenin etkilemediği nüfus, dünya nüfusunun sadece %25'ini oluşturmaktadır (6). Çocukluk çağındaki obezitenin erişkin yaşlarda devam etmesi ve tedaviye dirençli olması, obezitenin erken tanımlanması ve tedavisini zorunlu kılmakta, bu nedenle birçok ülkede prevalans çalışmaları yapılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları (NHANES) obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ile VKİ'i 95. persentil üzerinde olan 6-11 yaş çocukların oranı %13.7, (erkeklerde %14.7, kızlarda %12.5) ve 12-17 yaş çocukların ise %11.5 (erkeklerde %12.3, kızlarda %10.7) olarak belirlenmiştir (7).

Obezite, yağ doku dağılımı, yağ doku anatomik özellikleri, başlangıç yaşı ve etiyolojisine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.

Yağ doku dağılımına göre; android tip obezite (abdominal/santral) ve gynoid tip obezite (gluteal/periferal) olarak ele alınır. Android tip obezite, insülin rezistansı, insüline bağımlı olmayan diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından daha risklidir. Erkeklerde daha çok görüldüğünden erkek tipi yağlanma olarak da ifade edilmektedir.

Yağ doku anatomik özelliklerine göre iki kısımda incelenir. Hiperselüler obezite, çocukluk çağında sık görülür ve yağ hücre sayısının artışı mevcuttur. Hipertrofik obezite ise yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artışla karakterizedir.

Obezite etiyolojiye göre de basit ve sekonder obezite olmak üzere iki başlıkta toplanmıştır.

2.1.1. Basit obezite (Eksojen obezite)

Eksojen obezite, altta yatan başka bir hastalığın olmadığı, artmış kalori alımı ile ilgili obezite olarak tanımlanır. Basit, idiyopatik ya da primer obezite de denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Eksojen obeziteli çocuklar genellikle asemptomatiktirler. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes darlığı ve kol-bacak ağrıları görülebilir. İştah iyidir, ancak aşırı bir iştah artışı görülmez. Beslenmeleri şeker, şekerli gıda, yağlı ve hazır gıda ağırlıklıdır. Diyetlerindeki eti hamburger, sosis veya diğer hazır gıdalarla alırlar. Eksojen obeziteli çocuklar ergenlik döneminde yaşitlarına göre uzundurlar; ancak ergenliğin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeni ile erişkin boyları toplum ortalamasında veya altında olabilir (8).

2.1.2. Sekonder obezite

Bu tip obezite basit obeziteye göre çok daha nadirdir. Çocuklarda endokrin hastalıklar, genetik sorunlar, kullanılan ilaçlar ya da bazı tümörler nedeniyle oluşur.

2.1.2.1. Sekonder obezite nedenleri

2.1.2.1.1. Genetik Sendromlar

Prader-Willi Sendromu - Laurence-Moon-Biedl Sendrom - Down Sendromu - Cohen Sendromu - Carpenter Sendromu - Alström Sendromu – Borseson Forssmann Lehmann Sendromu – Beckwith Wideman Sendromu

2.1.2.1.2 -Endokrin Nedenler

Cushing Sendromu - Hiperinsülinizm - Büyüme Hormonu Eksikliği - Hipotiroidi - Psödohipoparatiroidizm - Hipogonadal sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu)

2.1.2.1.3.Hipotalamik Bozukluklar

Tümörler (kraniyofaringioma) - Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz) - Travma - İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)

2.1.2.1.4.İlaçlar

Glukokortikoidler - Trisiklik Antidepresanlar - Siproheptadin - Antitiroid ilaçlar – Fenotiazin- sodyum valproat – Östrojen- progesteron – Lityum

2.1.2.2. Obeziteye etki eden faktörler

2.1.2.2.1 Genetik

Anne ve babaları obez olan çocuklar obezite gelişimi için yüksek risk altındadırlar (9). Anne ve babası obez olan çocuklarda obezite gelişimi %80, anne ve babadan biri obez ise %40, her ikisi obez olmaması durumunda %14 oranında bulunmuştur (10). Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı dizigot ikizlere göre daha fazladır. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımı ve VKİ'leri kendi anne-babalarına benzediği de gösterilmiştir (11). Obezite ile ilişkili sendromlar dışında, tek gen defektleri üzerinde yoğun çalışılan konulardır. Bu genlerden ob geni, leptin üretiminde görev alan son dönemlerde popüler olanlardandır (12).

2.1.2.2.2. Yaş

Obezite her yaşta görülebilir. 50-60 yaşlarına kadar yaşa bağlı artış göstermektedir (13). Yaş ilerledikçe fiziksel aktivitenin dolayısıyla enerji ihtiyacının azalması, yaş ilerledikçe obezite sıklığının artmasını açıklayabilir (14). Obezite gelişiminde üç önemli dönem; doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenlik dönemleridir (15). Whitaker ve ark. 1998 yılında yaptığı bir çalışmada, VKİ'nin, yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermişlerdir. VKİ beş yaşından itibaren tekrar artmakta ve buna "adipoz rebound" dönemi denmektedir (16). Bu dönem, ergenlik ve yetişkin dönem obezitesinde etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin döneme geldiklerinde VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri, 5 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum erken kilo almaya başlayan çocuklarda daha uzun süre yağ depolamasına bağlanmıştır. Kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik dönem ergenlik dönemidir.

2.1.2.2.3. Cinsiyet

Obezite sıklığı cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Amerika'da çocuklarda obezite sıklığı kızlarda daha fazladır. Obezite, 2001'de yapılan bir çalışmaya göre kızlarda %13,7 iken; erkeklerde %11,7 oranında bulunmuştur (1). İstanbul ilinde yapılan bir çalışmada, kızlarda 12-13 yaşlarında %21, erkeklerde 11-12 yaşlarında %27 ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür (17).

2.1.2.2.4. Beslenme ve fiziksel aktivite

Bebeğin beslenme şekli, beslenme alışkanlığını belirlemektedir. Süt çocukluğu döneminde anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir. Anne sütünden ziyade hazır mamalarla ve karışık beslenmenin obezite riskini arttırdığı bulunmuştur(18). Anne sütü alanlarda obezitenin %2,8; formül mama alanlarda ise %4,5 olduğu bildirilmiştir(19).

Aşırı kilolu çocukların diyetlerinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları belirtilmektedir (20). Yüksek kalorili ve yağ içeriği fazla besinlerin çocukların diyetlerinde daha fazla yer alması obezite gelişimini arttırmaktadır. Hızlı yemek yeme ve besinlerin az çiğnenmesi de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir (21).

Erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adölesanların beslenme alışkanlıklarında değişiklikler olmuştur (22). Obez çocukların beslenme alışkanlığı incelendiğinde kahvaltının atlandığı ve öğlen yemeklerinde çok miktarda besin tükettikleri görülmüştür (21). Günde üç veya daha fazla beslenen, öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır. Günümüz koşullarında özellikle batı tarzı beslenme ile alınan kalori fazlalığının yanında endüstri sahalarında ve ev işlerinde makinelerin ve aletlerin yaygınlaşması, ulaşım kolaylıkları, kısa mesafelerde bile taşıtların kullanılması, sosyal aktivitelerin yerini televizyon ve bilgisayarın alması, enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (23).

2.1.2.2.5. Sosyoekonomik kültürel düzey

Ailenin sosyoekonomik durumu obezite gelişiminde önemli bir faktördür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle şişmanlamaktadır.

2.1.2.2.6. Psikolojik etkiler

Stres altında yeme alışkanlığında değişiklikler olduğu tahmin edilmektedir. Bu fikri savunan psikosomatik görüşe göre obezite, emosyonel uyaranlara cevaben ortaya çıkan aşırı yemeye bağlı gelişmektedir. Yeme dürtüsü, emosyonel durumu modifiye eder; örneğin anksiyeteyi azaltır. Aşırı yemek yeme anksiyeteyi azaltmaya yönelik yapılan, öğrenilmiş bir davranıştır (24). Ayrıca psikosomatik görüşten farklı olarak, stresin hipotalamik-hipofizer-adrenal aksta ve kortizol üretiminde etkisi olduğu ve obezite gelişiminde organik yollarla etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (25).

2.1.2.3. Obezitenin ölçüm yöntemleri

Direkt laboratuvar ölçümleri ve indirekt antropometrik ölçümler kullanılarak vücuttaki yağ miktarı ölçülmekte ve bunlara göre obezite tanımlanmaktadır.

2.1.2.3.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

Vücuttaki yağın direkt ölçümünü sağlayan metotlar şunlardır;

- Kimyasal analiz (kadavra)
- Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi (K40): Sağlıklı bireylerde toplam vücut potasyumunun ölçülmesi ile yağsız kitle hesaplanabilir.
- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: Vücut yağı su içermez. Yağsız doku kitlesi ise ortalama %72 oranında su içerir. Toplam vücut suyunun ölçülmesi ile yağsız doku kitlesi bulunabilir.
- Toplam vücut nitrojeni
- Vücut dansitesinin ölçülmesi: Su altında tartım, letismografi
- Ultrasonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi
- Toplam vücut elektriksel geçirgenliği
- Biyoelektriksel impedans analizi
- Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans

Obezite değerlendirmesinde kullanılacak yöntemin; ekonomik, güvenli, kolay tekrar edilebilir olması gerekmektedir. Obezitenin direkt ölçüm yöntemleri bu özellikleri karşılamadığı gibi birçoğunun çocukluk yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Bu nedenlerle direkt laboratuvar yöntemleri klinik pratiğe girememiş, bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmışlardır (26).

2.1.2.3.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü

Antropometrik ölçümler beslenme durumunu yansıtır. Yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre baş çevresi gibi tek bir ölçüm veya boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, deri kıvrım kalınlıkları ve/veya çevre ölçümleri birlikte kullanılarak değerlendirilmektedir (26). Antropometrik ölçümler hızlı, uygulanması kolay, pratik ve ucuz yöntemler olmaları nedeniyle klinikte beslenme durum göstergesi olarak rahatlıkla kullanılmaktadırlar. Kullanılan araçların periyodik kontrollerinin yapılması, ölçüm yapan yardımcı sağlık personelin yeterli eğitimi, referans değerlerinin ve kesişim noktalarının belirlenmiş olmasına dikkat edilmelidir. En sık kullanılan

yöntemler, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, çevre ölçümleri, deri kıvrım kalınlıkları (DKK) ve VKİ' dir (27).

2.1.2.3.2.1. Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı

Antropometrik ölçümlerden özellikle obezite kliniklerinde ve saha araştırmalarında en yaygın kullanılanıdır. Boy uzunluğu, genelde vücut iskelet yapısı ve beslenme durumunun temel göstergesidir. Vücut ağırlığı ise basit ancak önemli bir morfolojik gösterge olup, büyüme hızı, obezite ve yetersiz beslenmenin saptanmasında kullanılır (28).

2.1.2.3.2.2. Deri kıvrım kalınlıkları

Farklı bölgelerden alınan ölçümler ile deri altı yağ dokusu belirlenebilir. En sık kullanılan deri kıvrım kalınlığı yerleri; triseps, biceps, subskapular, suprailiak, baldır (medial) deri kıvrım kalınlıklarıdır. Gray ve ark. tarafından çocukluk yaş grubunda triseps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesinin yakın ilişki içinde olduğu belirtilmiştir (29). Boy ve ağırlık ölçümlerine göre yağ kalınlığının gerçek değerinin DKK ölçümleri ile tespit edilmesi daha sağlıklıdır; ancak çocuklar bu işlemde rahatsızlık duyabilirler.

2.1.2.3.2.3. Vücut kitle indeksi (Quetelet indeksi)

Vücut Kitle İndeksi, 1988'de Garrow tarafından tanımlanmıştır. Kilo ve boy ölçümleri kullanılarak elde edilir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle bulunur. Vücut kitle indeksi toplam vücut yağı ile iyi korelasyon gösterir (30,31). Çocuklarda vücut kitle indeksleri yaşa bağımlı referans değerleri olup birçok ülke kendi popülasyonu için persantil eğrileri oluşturmuştur (32). Vücut kitle indeksi, oldukça hassas, ucuz ve pratik bir obezite teşhis ve takip yöntemidir. Çocuk ve adölesanlarda, VKİ'nin 85. persantilin üzerinde olması ileride oluşacak ciddi sağlık problemlerinin habercisidir (31).

2.1.3. Obezitenin komplikasyonları

Obezite, hem çocukluk hem de erişkin dönem için önemli bir sağlık sorunudur. Kardiyovasküler sistemi (hiperkolesterolemi, dislipidemi, hipertansiyon) ve endokrin sistemi (hiperinsülinizm, insülin rezistansı, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 DM, menstürel siklus düzensizlikleri) etkileyebilir (33-35). Ayrıca obeziteye solunum

sistemi (Astım, uyku-apne sendromu), iskelet sistemi (genu varum, femur başı epifiz kayması) ve gastrointestinal sistem (nonalkolik steatohepatit) sorunları eşlik edebilir(36,37).

2.1.3.1 Kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

Bogalusa Kalp Çalışması verilerinde 5-10 yaş arası fazla kilolu çocukların yaklaşık %60'ının bir tane kardiyovasküler risk faktörüne (yüksek kan basıncı, hiperlipidemi veya yüksek insülin seviyeleri gibi), %20'sinden daha fazlasının ise 2 veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip olduğu gösterilmiştir (38). Çocukluk döneminde başlayan ve devam eden obezite, kardiyovasküler hastalık riskini erişkin döneme de taşır (39).

Obezlerde, vücut ağırlığının büyük bölümü yağ dokusundan oluşur. Yağ dokusunun interstisyel boşluğunda önemli miktardaki sıvı kana mobilize olursa obezite açısından önemli olabilir (40). Obez kişilerin kardiyak debisi yüksek, total periferik direnci düşüktür. Yüksek kardiyak debinin sebebi fazla yağ dokusu nedeniyle oksijen tüketimindeki artıştır (41). Ayrıca obezitede plazma volümünün ve kardiyak debinin artışı, obezitenin süresi ve derecesi ile doğru orantılıdır (40). Obezite kardiyovasküler sistemde kan hacminde, kalp atım sayısında, kardiyak outputta, kalp kütleinde ve sistemik kan basıncında artışa neden olmaktadır (42, 43). Kardiyak ön yükü arttıran obezite ard yükü arttıran hipertansiyon, kalpte ikili bir yüke dolayısıyla sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir (40). Obez erişkin hastalarda bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun konjestif kalp yetmezliğinin gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (39).

Obez adölesanlarda ve genç erişkinlerde hipertansiyon sıklığı normal kilolu olanlara göre iki kat daha fazladır. Kilosu fazla olan çocukların %30'unun kan basıncı değerleri 90. persantilin üzerinde olup, vücut ağırlığı azaldığında normale dönmektedir (44). Alpert ve ark. yapılan bir çalışmaya göre, 5-10 kg'lık kilo artışı ile 1,7 kat; 25 kg'dan fazla olan kilo artışlarında ise 5,2 kat hipertansiyon görülme ihtimali artmaktadır (45). NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey) çalışmasına göre obezlerde görülen hipertansiyon hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı artışı şeklinde olabilmektedir (46).

Obezlerde aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenmeyle sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmakta ve katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin, direkt etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında; dolaylı olarak da RAAS'ı uyararak sodyum absorpsiyonunda artışa

neden olduğu ileri sürülmüştür (44). Rocchini ve ark.'nın yaptığı çalışmada, obezlerin diyetle alınan sodyuma daha duyarlı olduklarını, bu duyarlılığa hiperinsülinemi, hiperaldosteronizm ve sempatik sinir sistemi aktivasyonundaki artışın birlikte neden olduğu gösterilmiştir.

Obez olup sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri normal aralıktaki hastalarda bile plazma hacmi ve sodyum tutulumu normotansif obez olmayanlara göre artmış tespit edilmiştir (43, 47). Ayrıca obezler, salin yüklenmesine normal kilolulara göre daha düşük düzeyde natriüretik cevap vermektedirler (48). Obezlerde natriüretik peptitlerin; natriürez, RAAS ve sempatik sistemin baskılanması gibi etkilerinin azalması sonucu hipertansiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (49). Bununla beraber hipertansiyon obezite ilişkisi tek taraflı değildir. Framingham çalışması ile çok uzun yıllardır hipertansif olan olgularda obeziteye daha sık rastlandığı da bildirilmektedir (50).

2.1.3.2. Obezite ve diğer sistemler

Obezlerdeki artmış kolesterol dönüşümü ve safra kesesindeki konsantrasyonu steatohepatite ve safra kesesi sorunlarına neden olmaktadır (37, 51). Obezite ile bazı karsinomların sıkı ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Obezlerde görülen bu malignansilerin temelde beslenme alışkanlıklarından kaynaklandığı düşünölmektedir. Erkeklerde kolon, rektum, prostat; kadınlarda ise endometriyum, meme ve safra kesesi karsinomlarının obezlerde daha sık görüldüğu iddia edilmektedir (52).

2.1.3.2.1. Solunum sistemi

Obezitede görülen pulmoner fonksiyon değişiklikleri, akciğer volümünde azalma ve restriktif tipte solunum yetmezliği ile karakterizedir. Obezite ile birlikte olan en önemli solunum sistemi problemi uyku apnesi olup, patogeneğinde üst solunum yollarında oluşın daralma ve solunum yollarındaki kollaps rol oynamaktadır. Boyunda, üst solunum yollarında, göğüs duvarında ve karında yağ birikimi solunumun mekanik fonksiyonlarını bozar. Fonksiyon bozukluğu daha çok kitle etkisi olarak, yatar pozisyonda belirgindir (36).

2.1.3.2.2. Kemik, eklem, bağ dokusu hastalıkları

Obezlerde fazla kilonun getirdiği mekanik stres sonucu, özellikle ayak bileklerinde osteoartrit gelişmektedir (53). Yine fazla kilonun getirdiği ayak bileği burkulmaları da obez çocuklarda daha sıktır. Her iki durumda obezitedeki artmış yük nedeniyledir. Blount hastalığı ve sıyrılmış femoral epifiz özellikle obez adölesanlarda gelişebilen kalıcı bir deformitedir (54).

2.1.3.2.3. Psikolojik bozukluklar

Obez bireylerde obeziteye özgü ruhsal sorunlar görülebilmektedir. Anksiyete, depresyon, distoni gibi ruhsal durumlar, obeziteye neden olmaktan daha çok obezitenin getirdiği durumlardır. Obeziteye neden olan ve obezitenin sonucu olan duygusal bozukluklar birbirinden ayrılmalıdırlar (23). Obez bireylerin çoğu, çevrelerince küçük görüldüklerini ve beğenilmediklerini düşünürler ve bu en sık morbid obezlerde karşılaşılan bir sorundur. Obez bireylerin sosyal aktivitelerinin azaldığı, kendilerini toplumdan soyutladıkları, yalnız yaşamaya eğilim gösterdikleri saptanmıştır (55).

2.1.4. Obeziteden korunma

Bütün sağlık sorunlarında olduğu gibi obeziteyi oluşmadan önlemek, gelişmiş olan obezitenin ve getirdiği sağlık sorunlarını tedavi etmekten daha kolaydır. Obezitenin önlenmesi ülkelerin sağlık politikalarında ekonomik açıdan da önem arz eder. Obezite toplam sağlık hizmetleri tüketiminin yaklaşık %4-8'ini oluşturmaktadır (56). Obeziteden korunmaya yönelik düzenlenen diyetle besinlerin kalorisi iyi dengelenmiş olmalıdır. Diyetle sebze, meyve ve yağsız etlere ağırlık verilmelidir. Fiziksel aktivite arttırılmalı, erişkin dönem yaşam tarzının şekillendiği çocukluk döneminde spora yönlendirilmeli ve sedanter yaşamdan uzaklaşılması sağlanmalıdır. Fiziksel aktivitenin şiddetinden çok süresi önemlidir. Gelişim döneminde yiyecekler sıkıntı ve endişeyi yatıştırıcı olarak kullanılmamalıdır (24).

2.1.5. Obez çocuğun tedavi yöntemleri

Obezite birinci basamak sağlık hizmetlerinde dahi tanısı kolaylıkla konulmasına rağmen tedavisi en zor hastalıklardandır. Tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hekim, hemşire, diyetisyen, klinik psikolog, fizyoterapist ve çocuğun ailesi

tedavi sürecinde iletişim halinde olmalıdır. Obezitenin tedavi yöntemleri konusunda farklı görüşler olmasına rağmen obezite tedavisinde ana ilke; alınan ve tüketilen enerjinin dengelenmesi ve bu enerji dengesinin obez çocuk için uygun vücut ağırlığına göre ayarlanmasıdır (53).

Obezite tedavisinde değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavidir. Diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavisinin aynı anda kullanılması, obezite tedavisinde başarıyı arttırmaktadır. Diyet uygulamasında çocuğun yaşı, cinsi, boy ve kilosu, antropometrik bilgileri ve aile yapısı gibi unsurlar önemlidir (57). Diyetle alınan kalori kısıtlanmadan, tek başına uygulanan egzersiz programı kilo kaybında yetersiz kalmaktadır. Çocuklara kapsamlı egzersiz programlarından daha çok aktif yaşam tarzının benimsetilmesi önemlidir. Yaşam stiline değiştirilmesinden kasıt asıl olarak televizyon ve bilgisayar başında geçirilen sürenin azaltılması ve uyku düzeninin sağlanmasıdır. Medikal tedavi çocukluk çağı obezitetlerinde yan etki nedeniyle çok nadirdir. Ancak obeziteye insülin direncinin eşlik ettiği çocuklarda metformin ile başarılı sonuçlar alınmıştır (58). Erişkin obezlerin özellikle morbid obezlerin tedavisinde kullanılan gastroplastisi ve jejunoidal şant en güncel cerrahi tedavi yöntemi olup çocuklarda birkaç olguda denenmiş; ancak olumlu sonuçlanmamıştır. Obezite tedavisinde tüm tedavi stratejilerinin amacı; uygun vücut ağırlığına ulaşılması ve yakalanan hedef değerlerin uzun süre korunup yeni kilo alımlarının önlenmesidir (59).

2.2. Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom

Obezite, özellikle santral obezite, Tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeyi) ve insülin direncinin iç içe geçtiği tablo metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır (Tablo1) (60-62). Literatürlerde sendrom X, plurimetabolik sendrom veya insülin direnci sendromu gibi çeşitli isimler geçse de kabul edilen en yaygın tanım "metabolik sendrom" dur (63-66).

Tablo 1: Metabolik sendromun bileşenleri.

Endokrin ve Biyokimyasal bozukluklar	Açığa Çıkan Patofizyolojik Durumlar
Glikoz İntoleransı	Tip 2 Diyabetes Mellitus
Hiperinsülinemi	Koroner Kalp Hastalıkları
İnsülin Direnci	Polikistik Over Sendromu
Hiperkortisolizm	Santral Yağ Dağılımı
Hipertrigliseritemi	Morbid Obezite
Düşük HDL düzeyi	Stres ve Depresyon
Yüksek LDL düzeyi	Hipertansiyon
	Non Alkolik Karaciğer Yağlanması

Metabolik sendromun tanı kriterleri ilk kez 1998 yılında WHO tarafından belirlenmiştir. Daha sonra 2001 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATPIII) tarafından kardiyovasküler hastalık riskine dayalı olarak yapılan tanımlama geliştirilmiştir (67). Obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi benzer kriterlerin alındığı fakat farklı eşik değerlerinin kullanıldığı her iki sınıflama Tablo 2 ve Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 2: NCEP (Adult Treatment Panel [ATP] III) ölçütleri.

1-Abdominal obezite Erkek >102 cm Kadın >88 cm
2-Trigliserit ≥150 mg/dl
3-HDL: Erkek <40 mg/dl Kadın <50 mg/dl
4-Kan Basıncı ≥130/85 mmHg
5-Açlık Kan Glikozu ≥110 mg/dl

NCEP ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı konabilmesi için 5 ölçütten 3'ü gerekmektedir (67).

Tablo 3: WHO sınıflamasına göre metabolik sendrom kriterleri.

1-Kan Basıncı:

Diyastolik Kan Basıncı ≥ 85 mmHg

Sistolik Kan Basıncı ≥ 130 mmHg

2-Santral Obezite

VKI ≥ 95

Bel Çevresi

Erkek ≥ 102 cm

Kadın ≥ 88 cm

3-İnsülinle İlgili Parametre

Açlık glikoz ≥ 110 mg/dl veya bilinen tip 2 DM veya hiperinsülinemi

4-Dislipidemi

Trigliserit ≥ 150 mg/dl

HDL: Erkek ≤ 40 mg/dl, kadın ≤ 50 mg/dl

WHO' ya göre metabolik sendrom tanısı koyabilmek için, bozuk açlık glikozu, bilinen DM veya hiperinsülinizme ek olarak diğer üç parametreden ikisi gereklidir. (60). NCEP ATP III ve WHO tarafından değerlendirilen MS tanı kriterleri ve eşik değerleri yetişkinlere yönelik yapılmıştır. Çocukluk çağında MS saptamak ve yetişkin dönemle karşılaştırma yapabilmek için ATP III ve WHO kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterlerin çocukluk çağında özellikle trigliserit, HDL ve bel çevresi eşik değerlerinin erişkinlere göre farklılık göstereceği unutulmamalıdır. Cruz ve Goran NHANES III de elde edilen veriler ışığında, MS tanı kriteri önerilerini çocuklar için sunmuşlardır (68). Viner ve ark. çalışması gibi MS'in tanımlanmasında çocuklar için uyarlanan modifiye WHO kriterlerinin kullanıldığı çalışmalar da vardır (69).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), kardiyovasküler hastalık riski ve diyabeti olan bireylerin MS açısından değerlendirilebilmeleri için her ülkede kullanılacak pratik bir tanımlanmaya ihtiyaç olduğunu ileri sürerek yeni tanı kriterleri geliştirmiştir. IDF'in klinik uygulamalarda dünya çapında kullanılmak üzere geliştirdiği tanı kriterleri Tablo 4 de gösterilmiştir (70, 71).

Tablo 4: Erişkinler için metabolik sendrom tanısında IDF kriterleri.

Risk Faktörü	Tanımlayıcı Düzey
Santral Obezite Bel çevresi* (Her etnik grup için ayrı bel çevresi değerleri tanımlanmıştır)	
Avrupalı (erkek) (kadın)	≥94 cm ≥ 80 cm
Güney Asyalı (erkek) (kadın)	≥90 cm ≥ 80 cm
Çinli (erkek) (kadın)	≥90 cm ≥ 80 cm
Japon (erkek) (kadın)	≥ 85 cm ≥ 90 cm
Güney ve Orta Amerikanlar	Daha spesifik verilere ulaşana kadar Güney Asyalı bireyler için geliştirilen önerileri kullan
Afrikalı	Daha spesifik verilere ulaşana kadar Avrupalı bireyler için geliştirilen önerileri kullan
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Arap) nüfusu	Daha spesifik verilere ulaşana kadar Avrupalı bireyler için geliştirilen önerileri kullan
*Santral obeziteye ek olarak aşağıdaki 4 kriterden herhangi ikisinin varlığı gereklidir.	
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek trigliserit düzeyi ≥150 mg/dL veya bu anormal lipit düzeyi için belirli tedavi alıyor olması• Düşük HDL kolesterol düzeyi <40 mg/dL (erkek), <50 mg/dL (Kadın) veya bu anormal lipit düzeyi için belirli tedavi alıyor olması• Yüksek kan basıncı ≥ 130/85 mmHg veya daha önce hipertansiyon tanısı almış olması• Yüksek açlık plazma glikozu ≥ 100 mg/dL veya daha önce Tip 2 DM tanısı almış olması	

IDF; 6 yaşından büyük obez çocukların MS yönünden araştırılmasını önermektedir. 6-10 yaş arası çocuklar; ailede MS hikayesi, tip 2 diyabetes mellitus, lipid bozuklukları (trigliseritte artma, HDL'de azalma), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite gibi risk kriterleri mevcutsa, MS yönünden araştırılmasını önermektedir. Santral obezitesi olan 10-16 yaş arası hastalarda (VKI>30 ya da Bel çevresi ≥90 persentil);kan trigliserit seviyesi, HDL seviyesi,

sistolik ve diyastolik kan basınçları, açlık plazma glikoz düzeyi gibi kriterler kullanılır. Yaşı 16'dan büyükler için ise yetişkinler için önerilen kriterler kullanılır (71) (Tablo 5).

Tablo 5: Çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom için IDF kriterleri.

Yaş	Obezite (bel çevresi)	Trigliserit	HDL	Kan Basıncı	Açlık Plazma Glikozu
6-<10	≥90 p	Ailede MS hikayesi, tip 2 Diyabetes Mellitus, Lipid Bozuklukları (Trigliseritte artma, HDL' de azalma), Kardiyovasküler Hastalık, Hipertansiyon ve/veya Obezite gibi risk kriterleri mevcutsa, MS yönünden araştırılmalı			
10<16	≥90 p veya yetişkin cut-off değeri alt sınırı	≥1.7 mmol/l (≥150 mg/dl)	<1.03 mmol/l (<40 mg/dl)	sistolik≥130 mmHg Ya da diyastolik ≥85 mmHg	≥5.6 mmol/l (100 mg/dl) ya da bilinen tip 2 DM (eğer ≥5,6 mmol/l ise ogtt planla)
16+	Yetişkinler için kullanın mevcut IDF Kriterleri				
Eğer BMI> 30kg / m ² bel çevresi ölçülmeyebilir					

Tanımlamalardaki bu değişkenlik, büyüme ve gelişme döneminde olan çocuk ve adölesanlara yönelik risk faktörlerinin cut-off değerlerinin seçimini zorlaştırmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda obez tanımlaması yetişkinlerden farklı olması, boy ve ağırlıklarının büyüme ve gelişmelerine bağlı olarak zamanla değişmesi obez veya hafif şişman tanımlamalarında erişkinlerde olduğu gibi basit kesişim noktaları kullanmak doğru değildir (69).

2.2.1. Metabolik sendromun patogenezi

MS'in gelişiminde çevresel, genetik nedenleri kapsayan birden fazla faktörün rol aldığı patogenezi hala net bir şekilde anlaşılamamıştır (72-74). Büyük oranda kabul gören hipotez ise sosyal, çevresel ve genetik faktörlerle değişen obezite ve insülin direnci arasındaki karmaşık etkileşimdir. Genetik faktörler ve vücut kompozisyonu da MS'in gelişiminde önemli rol oynar. Bireylerin VKİ'ne yaklaşık %30-40 oranında genetik faktörler katkıda bulunurken, %70 oranına da yağ dağılımındaki farklılıklar etki etmektedir (65). MS'in gelişiminde adipoz doku bozuklukları, insülin direnci, immünolojik etkenlerin rol aldığı söylenmektedir. Vücutta yağ belli bölgelerde biriktiği zaman metabolik olarak zarar verici olabildiği düşünülmektedir (73). Yağ dokusu sadece enerjinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli peptitler ve sitokinler salgılayan aktif bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan bu aktif moleküller arasında serbest yağ asitleri, sitokinler (tümör nekrozis faktör- α), rezistin, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 yer almaktadır. Adipositokinlerin üretiminde özellikle visseral adipoz doku aktiftir (75). Obez bireylerde, adipoz dokudan TNF- α ve rezistin salınımı fazla iken adiponektin üretimi düşüktür. Yağ hücresinden salgılanan TNF- α , insülin reseptörlerinin fonksiyonunu bozarak insülin direncine neden olmaktadır. İnsülin direncinde önemli yeri olan rezistin ise hücrelerin glikoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur (76, 77). Yağ dokusundan salgılanan adiponektin insülin duyarlılığını artırır. Adiponektinin bu etkisi, yağların oksidasyonunu artırması, glukoneogenezin inhibisyonu ve yağ dokusunda TNF- α sinyalini inhibe etmesi gibi özelliklerine bağlıdır (78). İnsülin duyarlılığının da etkili olan pek çok faktör obez bireylerde insülin duyarlılığının önemli derecede azalmasına neden olur (79).

2.2.2 İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesi

İnsülin duyarlılığı ise açlık glikoz ve insülin değerlerine veya oral glikoz tolerans testi sırasında ölçülen insülin değerlerine göre değerlendirilmektedir. Bu amaçla, insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksi sıklıkla kullanılmaktadır. İnsülin sensitivite indeksi; açlık kan şekeri (AKŞ) (mg/dl)'nin açlık insülin düzeyine (IU/ml) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. HOMA-IR ise AKŞ (nmol/l) x Açlık insülin (mIU/ml)/22,5 formülü ile hesaplanmaktadır. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (80). HOMA-

IR >2,7 insülin direncini gösterir (81). Ülkemizde Keskin ve ark. yaptığı bir çalışmada HOMA-IR değerinin 3,16 olarak alınabileceği vurgulanmıştır (82).

2.2.3. Metabolik sendromun klinik özellikleri

Çocukluk çağıında metabolik sendromun klinik özellikleri büyük ölçüde erişkinlere benzerdir ve Tablo 6 da gösterilmiştir (74). Çocukluk çağıında santral obezite yanında, tipik cilt bozuklukları (akantozis nigrikans, stria, akne, hirsütizm) ve prematür pubarş insülin direncinin öncü bulguları olarak kabul edilmektedir (74). Polikistik over sendromu da insülin direnci ile seyreden klinik tablolardan birini oluşturmaktadır (83).

Tablo 6: Çocukluk çağıında metabolik sendromun klinik özellikleri.

<ul style="list-style-type: none">-Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü Annede gestasyonel diyabet öyküsü-Düşük doğum ağırlığı (çoğunlukla); doğum ağırlığı fazlalığı (daha seyrek)-Astım/alerjik rinit-Prematür pubarş-Kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) stria-Adrenarşla birlikte obezite gelişmesi veya obezitenin ilerlemesi-İstirahatta azalmış enerji harcaması-İstirahatta yağ karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük-Akantozis nigrikans-Uzun boy/psödoakromegali-Adölesanla birlikte hirsütizm/polikistik over sendromu gelişimi- Adipomastia/jinekomasti-Akut pankreatit-Tip 2 DM-Erken arteriyoskleroz-Hipertansiyon / glomerülonefrit

2.2.4. Metabolik sendrom prevalansı

Yaşam tarzı değişiklikleri ve ekonomik güçlükler gibi çevresel faktörler ile bazı ırk ve etnik farklılıklar obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır (22, 84).

Vuksan ve ark.'nın 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Amerika'da 20 yaş ve üzeri kişilerde MS prevalansı %27 olarak bulunmuş, kadın bireylerde daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (85). Meksika gibi az gelişmiş ülkelerde erişkin bireyler arasında MS oranının oldukça yaygın (%26,6) olduğu bildirilmiştir (86). Ülkemizde yapılan METSAR (Türkiye MS Araştırması)

sonuçlarında, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS prevalansı %33,9 olarak sunulmuştur. Bu çalışma sonucunda kadınlarda görülme oranı %39,6, erkeklerde ise %28 olarak bulunmuştur (87). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında MS, ülkemiz erişkin erkeklerinde %31, kadınlarında %43 oranında görülmüştür (88). Kendi popülasyon verilerinden oluşturulmuş, yaş ve cinsiyete dayalı olarak yapılan çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma olan Bogalusa Kalp Çalışmasında (siyah ve beyaz ırklı çocuklarda KVH risk faktörlerine ilişkin longitudinal çalışma), MS görülme sıklığı beyaz ve siyah ırklı çocuklarda sırasıyla %4 ve %3 olarak belirlenmiştir (89). Genç Finli bireyler üzerinde yapılan kardiyovasküler risk çalışmasında (çocuk ve genç yetişkinlerde kalp hastalıkları risk faktörlerinin çok yönlü araştırılması) MS sıklığı %4 olarak saptanmıştır (75). Yaşları 12-19 yıl arasında olan Amerikalı 2400 adölesan birey üzerinde yapılan NHANES III araştırmasında ATP III kriterlerine göre tanımlanan MS prevalansının %4.2 olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber, MS görülme sıklığı, erkeklerde (%6,1), kızlara (%2,1) kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. En yaygın görülen anormal bulgu, yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri iken bunun aksine, yüksek açlık glikozu görülme sıklığının oldukça düşük (%1,5) olduğu gözlenmiştir. 1988-1994 dönemini kapsayan NHANES III araştırmasında obez adölesanlarda (VKİ ≥ 95 p) MS prevalansı %28,7 iken, bu oran VKİ ≥ 85 - <95 p adölesanlarda %6.1, VKİ <85 p olanlarda %0,1 olarak bulunmuştur. Fazla kilolu adölesanların %89'unun MS bileşenlerinden en az birini, %56'sının ise en az ikisini taşıdığı görülmüştür (90). Weiss ve ark.'nın obezite derecesi ile MS prevalansı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yaptıkları bir çalışmada, orta derecede obez (VKİ z skor 2-2,5) adölesanlarda %38,7; şiddetli obezlerde (VKİ z skor $>2,5$) %4,7 oranında MS saptanmıştır (2). MS prevalansı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar ulaşmaktadır. VKİ' de her 0.5 puanlık artış MS prevalansını 1.55 kat arttırmaktadır (2).

Ülkemizde çocukluk çağında MS prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, Hatun ve ark.'nın, yaşları 2-18 yıl arasında değişen 131 obez çocuk ve adölesanda WHO kriterlerine göre yaptıkları değerlendirmede, MS prevalansı %20 olarak saptanmıştır (91). Atabek ve ark.'nın yaşları 7-18 yıl arasında 169 (100 prepubertal, 69 pubertal) obez Türk çocuk ve adölesan üzerinde planladıkları çalışma sonucunda, çocuklara yönelik uyarlanmış modifiye WHO kriterleri kullanarak MS prevalansını %27,2 olarak belirlemişlerdir (84). Bu değer adölesanlarda (12-18 yaş) %37.6, çocukluk çağındakilerde (7-11 yaş) ise %20

olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ağırbaşlı ve ark. NCEP ATP III tanı kriterleri kullanarak yapılan yaşları 10-17 yıl arası 1385 sağlıklı Türk çocuk ve adölesanın incelendiği çalışmada %2,2 oranında MS saptanmıştır. Aynı çalışmada MS sıklığının zayıf çocuklarla karşılaştırıldığında aşırı kilolu ve obez çocuklarda (%21) ile yaklaşık 10 kat daha yaygın olduğu bildirilmiştir (92).

2.2.5. Metabolik sendrom tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinde genel yaklaşım olarak temel patofizyolojik mekanizma olan insülin direncinin düzeltilmesi önerilmektedir (68). Bu amaçla, öncelikle günde 30-40 dakika egzersiz yapılması, lifli besinlerin tüketiminin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri başlanmalıdır. Çocuklardaki tip 2 DM tedavisinde kullanılması onaylanan metformin, yüksek riskli çocuklar olmak üzere metabolik sendromlu hastalarında tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir (58). Bunların dışında thiazolidinedione gibi insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, lipid düşürücü ilaçlar, PPAR γ (peroxisomal proliferator-activated receptorgamma) agonistleri de tedavi seçenekleri arasındadır (93).

2.3. Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler kan basıncının ve sıvı elektrolit dengesinin regülasyonunda görev alan bir hormon sınıfıdır. Bu hormon ailesinin üyeleri; A tipi (Atrial) Natriüretik peptit, B tipi (Brain) Natriüretik peptit, C tipi Natriüretik peptit ve D tipi Natriüretik peptitdir (94).

2.3.1. Molekül yapıları

2.3.1.1. Atrial/A tipi natriüretik peptit (ANP):

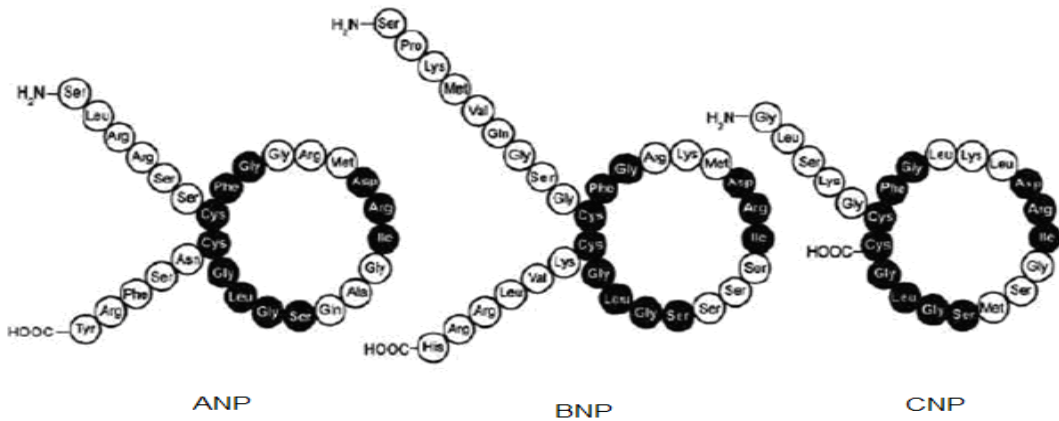
Sağlıklı kalpte esas olarak atriyumlarda üretilir. Sol ventrikül işlev bozukluğu ve ventriküler hipertrofi durumlarında ventriküllerde de üretilip atriyum kardiyomiyositlerinde bulunan granüllerde depolanır. İntravasküler hacim artışı atriyal duvar gerginliğini artırarak ANP salınımı için uyarıcı rol oynar. 126 aminoasit dizisine sahip pro-ANP, salgılanma sırasında membrana bağlı serin proteaz tarafından N-terminal (amino-terminal) C-terminal ANP'ye parçalanır (94). C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP ise yüksek molekül ağırlığa

sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrılır (74, 95).

2.3.1.2. Brain/B tipi natriüretik peptit (BNP) :

B-tipi natriüretik peptit (brain natriüretik peptit), volüm ve basınç yüküne bağlı artan duvar gerilimine cevap olarak özellikle ventriküllerden salgılanan peptit yapısında bir nörohormondur (94) (Tablo 7).

Şekil 1: Natriüretik peptitlerin ortak moleküler yüzük yapıları.



2.3.1.3. C tipi natriüretik peptit (CNP) :

Endotel hücrelerinden salgılanır. 22 aminoasit içerir. Damar duvarı üzerinde lokal antiproliferatif ve vazodilatatör etkiye sahiptir. Kalp yetmezliğindeki fizyopatolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (94).

2.3.1.4. D tipi natriüretik peptit (DNP):

Dendroaspis natriüretik peptit son keşfedilen natriüretik peptittir. Dendroaspis angusticeps adlı yeşil mamba venomundan izole edilmiştir. İnsan kardiyak natriüretik peptiti ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Son yıllarda DNP benzeri bir peptit insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir ve memelilerdeki fizyolojik rolü bilinmemektedir

Tablo 7: ANP ve BNP'nin özellikleri.

Özellikleri	ANP	BNP
Kardiyak Kaynak	Atriyum	Atriyum-Ventrikül
Atriyal Granüllerde Depolanma	+++	+
Bazal Kardiyak Sekresyon	++	+
Duvar Gerilimine Gen Transkripsiyonu Cevabı	Hızlı	Yavaş
Kalp Yetmezliğinde Artmış Plazma Düzeyi	+	+++

2.3.2. Natriüretik peptitlerin fizyolojik etkileri

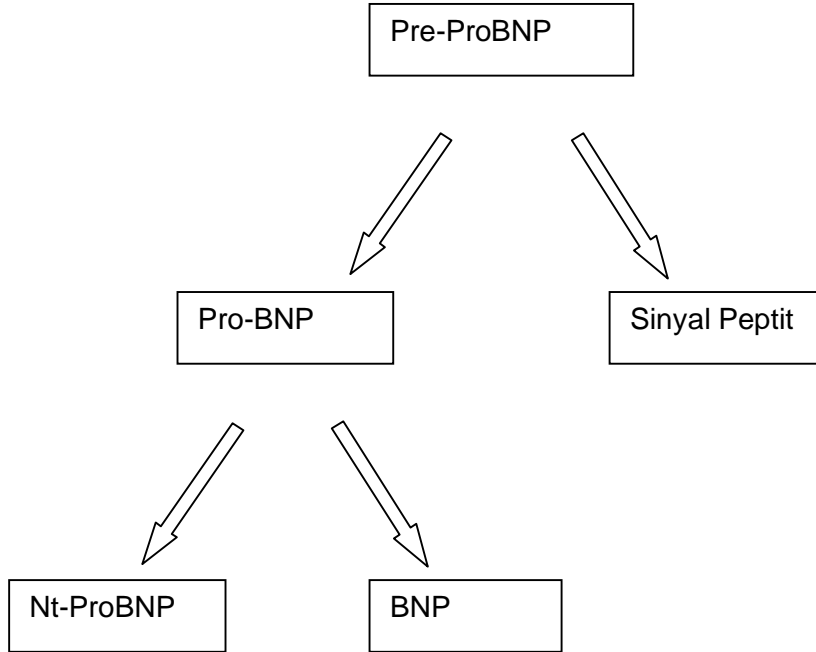
Natriüretik peptitler natriürezis, diürezis, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ile ekstrasellüler sıvı hacmini azaltırlar. Damarlarda vazodilatasyon yaparak kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Miyokardiyal iskemi ve hasar sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri de vardır (96). Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini natriüretik peptit reseptörleri (NPR) üzerinden gösterirler. Üç tip NPR tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu iken, NPR-C ise bu peptitlerin dolaşımdan temizlenmesinden sorumludur. Her üç tip reseptör böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunur. NPR-A ve NPR-B transmembranöz yerleşim gösterir ve guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırırlar; cGMP'nin güçlü vazodilatör etkisi vardır. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken, CNP ise NPR-B'ye bağlanarak etki etmektedir. Natriüretik peptitler NPR-C'den başka nötral endopeptitaz denilen ve transmembranöz yerleşimli enzimler tarafından da yıkılır. Nötral endopeptitazlar akciğerde, karaciğerde, böbrekte yüksek düzeylerde bulunur ve natriüretik peptitlerdeki yüzük yapının disülfid bağını kırarak etki ederler. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-Terminal ProBNP (NT-ProBNP) ise BNP den farklı olarak nötral endopeptitazlarla yıkılmadığından 2 saatlik yarı ömre sahiptir (96).

2.3.3. BNP ve NT-ProBNP

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edildiğinden brain natriüretik peptit adını almıştır. BNP natriüretik peptit ailesinin üyesi olan bir nörohormondur. Artmış duvar gerilimi sonucu atriyum ve de özellikle ventriküler miyositlerden salınır (97). BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun distal kısmında yer alır ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar. Miyositler içinde 134 aminoasitten oluşan pre-

proBNP'den 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır ve 108 aminoasitlik bir proBNP oluşur. Özellikle ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla ProBNP aktif hormon olan 32 aminoasitlik BNP ve inaktif metaboliti olan 76 aminoasitlik N-terminal ProBNP (NT-ProBNP)'ye parçalanır. ProBNP'nin parçalarına ayrılmasının salgılanma sırasında mı, yoksa salgılandıktan sonra serumda mı gerçekleştiği bilinmemektedir (94, 96). BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. BNP salınımını uyaran en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. İlk 60 dakika içinde atriyal BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. BNP'nin ANP ye göre granüllerde depolanması daha azdır ve dolaşım düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir. BNP ve NT-ProBNP'nin plazma düzeyleri paraleldir; ancak NT-ProBNP nötral endopeptitazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölçümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-ProBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir (Tablo 8).

Şekil 2: BNP ve NT-ProBNP sentezi



Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-ProBNP düzeyleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-ProBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği tanısında NT-ProBNP'nin BNP' ye göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (94, 98, 99,100). Kalbin volüm ve basınç yüklenmesi gibi hemodinamik değişikliklerine bağlı olarak, özellikle ventrikül miyositlerinden salınan natriüretik peptid ailesinden olan NT-ProBNP ölçümü; kolay uygulanabilir, ucuz, daha kısa sürede netice alınan ve yoruma dayalı olmayan bir biyokimyasal belirleyicidir.

Tablo 8: BNP ve NT-ProBNP'yi ayıran özellikler.

Özellik	BNP	NT-ProBNP
Moleküler Ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Aminoasit	32 aminoasit	76 aminoasit
Aktivite	Biyoaktif	Biyolojik olarak inaktif
Ortalama Normal Plazma Düzeyi	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal Plazma Aralığı	5-50,3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma Yarı Ömrü	22 dakika	120 dakika
Klirens	Nöral Endopeptitaz	Renal
Akut Hemodinamik Dalgalanmalara Sensitivitesi	<ANP	<BNP
Anlamlı Hemodinamik Değişiklikleri Yansıtma Zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla Artış	+	++++
Kalp Yetmezliği İçin Onaylanan (Erişkinler için)	100 pg/ml	125 pg/ml <75 yaş 450 pg/ml >75 yaş

BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez; renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (49). Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezini artırır. Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve ön yük azalır(101).

Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olur ve miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (98).

2.3.3.1. BNP ve NT-ProBNP'nin klinikte kullanımı

BNP ve NT-ProBNP klinik uygulamalarda özellikle erişkin hastalarda;

- Kalp yetmezliği tanısında, izleminde, prognozun belirlenmesinde
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısında
- Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognozun belirlenmesinde
- Sağ ventrikülle ilişkili hastalıklarda
- Pulmoner arter hipertansiyonu izleminde
- Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında

Klasik tedavilere cevap vermeyen kalp yetersizliğinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (102).

BNP ve NT-ProBNP'nin pediatrik kardiolojide;

- Kalp yetmezliği tanısı ve takibinde (103).
- Dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanısında ve izleminde (104).
- Konjenital kalp hastalıklarının takibinde (105).
- Sol-sağ şantlı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi zamanının tayininde
- Kalp hastalıklarının tanı ve takibinde (106).
- Kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayırımında (107).
- Kardiyak hastalıkların kardiyak olmayan hastalıklardan ayırımında (108).
- Kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde (109).
- Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde (110).
- Kemotörapatik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksitenin takibinde (111, 112) kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Plazma BNP ve NT-ProBNP düzeyleri kalp hastalıkları dışında bazı durumlardan da etkilenebilir (98, 111).

Bu durumlar:

A) Artmış sıvı volümü:

- Böbrek yetmezliği
- Asitli hepatik siroz
- Primer aldosteronizm

B)Natriüretik peptitlerin azalmış renal klirensi:

- Böbrek yetmezliği

C)Natriüretik peptitlerin yapımını uyaran durumlar:

- Paraneoplastik sendromlar
- Hipertiroidi ile giden tiroid hastalıkları
- Hipoksi
- Dolaşımda artmış glukokortikoid fazlalığı, Cushing Sendromu
- Subaraknoid kanama

2.3.3.2 Çocuklarda BNP ve NT-ProBNP'nin normal plazma düzeyleri

Literatürde BNP ve NT-ProBNP'nin birçok kardiyolojik hastalığın tanısı, derecesi, prognozu, beklenen sağ kalım oranları hatta tedavi amaçlı kullanımlarıyla ilgili çok sayıda çalışma vardır. NT-ProBNP düzeyinin araştırıldığı ve 284 hastanın alındığı bir çalışmada ortalama NT-ProBNP düzeyi ve maksimum düzeyleri belirlenmiştir. Serum NT-ProBNP düzeyleri umbilikal kord kanında ve yaşamın ilk iki gününde önemli derecede bir artış göstermekte, bunu takip eden ilk bir yıl içinde hızlı bir düşüş göstermekte, daha sonraları infant döneminde kademeli olarak düşmekte ve normal adult değerlerine gelmektedir. Arteriyel ve venöz kan örnekleri veya doğum şekli ile ilgili istatistiksel bir fark bulunmamıştır. 13 yaşına kadar cinsiyet ile ilgili bir farklılık tespit edilmemiştir. 13-18 yaşında hafif bir farklılık görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 18 yaşından sonra bayanlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (113). BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (114). Loke ve ark., BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin her yaş döneminde bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu, yaşla birlikte azalmış renal klirensine bağlı olarak NT-ProBNP düzeyinde ılımlı yükselmelere neden olabileceğini saptamışlardır (115). Koch ve ark., sağlıklı çocuklarda ilk günlerdeki yüksek BNP düzeylerinin birinci haftadan

itibaren giderek azaldığını, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise tanner evresi ile uyumlu olarak kızlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (116).

2.3.3.3 BNP'nin tedavide kullanımı (Nesiritid)

BNP'nin kalbin yükünü hafifletmeye yönelik fizyolojik özellikleri, diğer ilaçlara yanıt alınamayan kalp yetmeliğinde bu molekülün tedavi edici özelliğinden yararlanma fikrini doğurmuştur. Nesiritid rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir BNP'dir. Akut dekompanze kalp yetmezlikli hastalarda hacim yüklenmesi ve kalp dekompanzasyonunun semptom ve bulgularının iyileştirilmesinde kullanılmak üzere 2001 yılında ABD resmi kuruluşu Food-Drug Administration tarafından onay almıştır (98). Son 3 yılda nesiritidin klasik tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezlikli veya düşük kardiyak output sendromlu bebek ve çocuklarda kullanılabileceği rapor edilmiştir. Dekompanze kalp yetmezliği olan 32 çocuk hastaya nesiritid infüzyonları sonrasında hastalardaki kalp yetmezliği bulgularında klinik ve laboratuvar açıdan anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir (117). Sindirim sistemiyle yıkıldığından ağız yoluyla kullanılmamaktadır. Nesiritid infüzyonu uygulandıktan sonra plazma BNP ve cGMP düzeylerinin hızla arttığı, natriürez ve diürez gerçekleştiği belirlenmiştir. Periferik vazodilatasyon ve sistolik kan basıncının düşmesi kalp debisini arttırmaktadır. Kalp yetmezliği olan yedi erişkin hastaya nesiritid verilerek değişen parametrelere bakılmış pulmoner kapiller 'wedge' basıncının, sağ atriyum basıncının ve sistemik vasküler rezistansın düştüğü; kalp debisi indeksinin arttığı ve idrarda sodyum, klor atılımının arttığı görülmüştür (118).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışma; Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Şubat 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında yapıldı. Bu dönemde, yaşları 6-16 yıl arasında obezite tanısı konmuş 147 çocuk belirlendi. Obez çocuklarda IDF kriterlerine göre 43 çocuk metabolik sendrom tanısı aldı. Metabolik sendrom sıklığı %29,3 idi.

Polikliniğe başvuran 147 obez çocuk arasından, çalışmaya katılmayı kabul eden 68 obez çocuk çalışmaya alındı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde izlenen normal boy ve kiloda, sağlıklı, yaş ve cins olarak hasta grubu ile uyumlu 35 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. 68 obez çocuk içinde IDF kriterlerini sağlayan metabolik sendromlu 30 obez çocuk vardı. Obez ve kontrol grubunda bulunan çocukların ekokardiyografik incelemelerinden sonra, antekübital venlerinden kan NT-ProBNP düzeyi, insülin düzeyi ve lipid paneli çalışılmak üzere kan örneği alındı. Çalışmaya alınan vakaların yaşının belirlenmesinde doğum tarihi ve nüfus cüzdanı bilgileri esas alındı. Özgeçmiş ve soy geçmişlerine ait bilgiler ebeveynlerden elde edildi. Genetik ya da metabolik hastalığı olanlar, sendromik obez çocuklar, bilinen kronik hastalığı olan ve kan tetkiklerini etkileyebilecek ilaç kullanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Fizik İnceleme, Antropometrik Özellikler ve Vital Bulgular

Fizik incelemede boy ölçümü için Harpenden stadiometresi, vücut ağırlığı değerlendirilmesi için SEKA® marka tartı kullanıldı. Boy ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi ile birlikte ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesaplandı (30). VKİ persantil eğrisine göre 95 persentilin üzerinde olan çocuklar obez olarak kabul edildi. VKİ persantil değerleri olarak Neyzi ve ark.'nın yaptıkları çalışma sonucunda elde ettikleri değerler kullanıldı (32).

Çocuklar dik pozisyonda karınları serbest bırakılmış halde iken göbek çukuru hizasından mezura ile bel çevresi, büyük trokanterler etrafından ise kalça çevresi ölçüldü. Bel çevresi persantil değerleri için IDF kriterlerinde önerilen değerler kullanıldı (71).

Kan basıncı 30 dakikalık dinlenme sonrası oturur durumda, sağ koldan ve kolun 3/4'ünü saran yaylı (aneroid) tansiyon aleti (ERKA®) ile ölçüldü. Sistolik kan basıncı değeri için Korotkoff faz 1, diyastolik kan basıncı değeri Korotkoff faz 4-5

kabul edildi. Yaş, cins ve boya göre %95 in üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (119).

3.2.1. Metabolik sendromun tanımlanması

Çalışmamızda metabolik sendrom tanısı için IDF tanı kriterlerinden faydalanıldı (71).

3.3. Kan Şekeri, Lipid ve İnsülin Analizleri

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlığın ardından sabah 09.00-09.30 arasında alındı. Çocuklardan 3 cc'lik venöz kan örneği alınıp, açlık kan örneklerinde insülin, glikoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL düzeyleri incelendi.

3.4. Serum açlık kan şekeri düzeylerinin ölçümü

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçümle glikozoksidaz yöntemi ile Advia 2400 cihazında (Bayer Healthcare Instruments, Tarrytown, NY, USA) aynı firmanın glikoz kiti ile çalışıldı.

3.5. Serum HDL düzeylerinin ölçümü

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçümle Advia 2400 (Bayer Healthcare Instruments, Tarrytown, NY, USA) cihazında aynı firmanın HDL kiti ile çalışıldı.

3.6. Serum LDL düzeylerinin ölçümü

Friedewald formülü ($LDL-K = Total K - HDL-K - \frac{trigliserit}{5}$) ile hesaplandı

3.7. Serum trigliserit düzeylerinin ölçümü

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçüm ile Advia 2400 (Bayer Healthcare Instruments, Tarrytown, NY, USA) cihazında aynı firmanın trigliserit kiti ile çalışıldı.

3.8. Serum kolesterol düzeylerinin ölçümü

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçüm ile Advia 2400 (Bayer Healthcare Instruments, Tarrytown, NY, USA) cihazında aynı firmanın kolesterol kiti ile çalışıldı

3.9. Serum insülin düzeylerinin ölçümü

Alınan kan örnekleri kemiluminesans İmmün Ölçüm (CLEIA) Sandviç yöntemi ile IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) cihazında aynı firmaya ait insülin kiti ile çalışıldı.

3.10. İnsülin direnci

HOMA (homeostasis model assessment of insulin resistance) indeksi [$HOMA-IR = \text{insülin (mU/l)} \times \text{glikoz (mmol/L/22,5)}$]formülü kullanılarak hesaplandı ve 3,16 üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi (82).

3.11. NT-ProBNP Ölçümü

Çalışmaya katılan bütün hastaların kan örneği aynı anda çalışıldı. NT-ProBNP analizleri IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) cihazında ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.12. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm ekokardiyografik incelemeler, Wingmed Vivid System 5 cihazı ile yapıldı. Tüm hastalar M-mode ekokardiyografi, 2-D ekokardiyografi, doppler ekokardiyografi ve renkli doppler ekokardiyografi yöntemleri ile değerlendirildi. Mekanik kapak hastalığı ve konjenital kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. İki boyutlu görüntüleme standart parasternal uzun ve kısa eksen ve apikal 4, 5 ve 2 boşluk pencereler kullanıldı. 'Pulse wave Doppler' kayıtları apikal 4 boşluk pencerede 'sample volume', kayıtların en iyi izlendiği mitral kapakların uç noktasının 1 cm altına yerleştirilerek elde edildi. İki boyutlu ve M-mode inceleme ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik çapları ve sol atriyum çapı standart kriterlere göre ölçüldü. Diyastolik doluş parametreleri olarak; Erken Diyastolik Dolum Hızı (E), Geç Diyastolik Dolum Hızı (A), Erken Diyastolik Dolum Hızı / Geç Diyastolik Dolum Hızı (E/A), Ventrikül Deserelasyon Zamanı (EDZ), pulse wave doppler metoduyla elde edildi.

3.13. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu çalışmadan önce imzalatılmıştır. Çalışma Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul tarafından 15.01.2009 tarih ve 2009/01 sayılı toplantısında onaylanmıştır.

3.14. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

4.1.1. Cinsiyet dağılımı

Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Obez Grup (n=68)		Kontrol Grup (n=35)	
	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	24	35,3	14	40,0
Kız	44	64,7	21	60,0

4.1.2. Antropometrik özellikler

Çalışmaya katılan hastaların antropometrik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Grupların antropometrik özellikleri.

	Obez Grup (n=68)	Kontrol Grup (n=35)	p
Yaş (yıl)	12±1	12±1	0,125
Boy Uzunluğu (cm)	156±9	150±10	<0,001
Vücut Ağırlığı (kg)	75,3±17,5	42,7±9,8	<0,001
VKİ (kg/m ²)	31±4,7	18,8 ± 2,3	<0,001
Bel Çevresi (cm)	95±11	66±7	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	108±11	83±8	<0,001

Çalışmaya katılan obez ve kontrol grubun yaş ortalaması arasında anlamlı fark yok iken ($p=0,125$); boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ortalamasında gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

4.1.3. Laboratuvar verileri ile gruplar arası farklılıklar

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 11 de gösterilmiştir.

Obez grup kan trigliserit düzeyi ortalaması 124 ± 61 mg/dl, kontrol grubunun kan trigliserit düzeyi ortalaması 72 ± 28 mg/dl idi. Obez grupta kan trigliserit düzeyi daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Obez grup kan total kolesterol düzeyi ortalaması 161 ± 34 mg/dl, kontrol grubunun kan total kolesterol düzeyi ortalaması 153 ± 27 mg/dl olarak bulundu. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,254$).

Obez grup kan LDL düzeyi ortalaması 93 ± 27 mg/dl, kontrol grubun kan LDL düzeyi ortalaması 88 ± 20 mg/dl idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,356$).

Tablo 11: Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Obez Grup (n=68)	Kontrol Grup (n=35)	p
Kan Trigliserit Düzeyi (mg/dl)	124±61	72±28	<0,001
Kan Total Kolesterol Düzeyi (mg/dl)	161±34	153±27	0,254
Kan LDL Düzeyi (mg/dl)	93±27	88±20	0,356
Kan HDL Düzeyi (mg/dl)	44±11	53±12	<0,001
Açlık Kan Şekeri Düzeyi (mg/dl)	94±8	94±4	0,941
Kan İnsülin Düzeyi (IU/ml)	20,20±14,34	6,66±4,86	<0,001
Homa-IR	4,67±3,39	1,49±1,11	<0,001
Kan NT-ProBNP Düzeyi (pg/ml)	56,9±32,9	53±40,1	0,462

Obez grup kan HDL düzeyi ortalaması 44 ± 11 mg/dl, kontrol grubun kan HDL düzeyi ortalaması 53 ± 12 mg/dl idi. Obez grupta kan HDL düzeyi daha düşük bulundu ve anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Obez grup açlık kan şekeri düzeyi ortalaması 94 ± 8 mg/dl, kontrol grubunun açlık kan şekeri düzeyi ortalaması 94 ± 4 mg/dl idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,941$).

Obez grup açlık insülin düzeyi ortalaması $20,20 \pm 14,34$ IU/ml, kontrol grubunun açlık insülin düzeyi ortalaması $6,66 \pm 4,86$ IU/ml mg/dl idi. Obez grupta açlık insülin düzeyi daha yüksekti ve gruplar arası anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

Obez grup HOMA-IR ortalaması $4,67 \pm 3,39$, kontrol grubunun HOMA-IR düzeyi ortalaması $1,49 \pm 1,11$ idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

Obez grup kan NT-ProBNP ortalaması $56,9 \pm 32,9$ pg/ml, kontrol grubunun kan NT-ProBNP ortalaması $53 \pm 40,1$ pg/ml idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p = 0,462$).

4.1.4. Ekokardiyografik sistolik ve diyastolik verilerin gruplar arası farklılıkları

Çalışmaya katılan hastaların ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Ekokardiyografik sistolik ve diyastolik verilerin karşılaştırılması.

	Obez Grup (n=68)	Kontrol Grup (n=35)	p
Erken Diyastolik Dolum Hızı Ortalaması (m/sn)	1,00±0,1	1,05±0,1	0,019
Geç Diyastolik Dolum Hızı Ortalaması (m/sn)	0,78±0,09	0,75±0,1	0,145
Ventrikül Deserelasyon Zamanı (milisaniye)	195±14	184±20	<0,001
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	68±3	68±3	0,685
Erken Diyastolik Dolum Hızı / Geç Diyastolik Dolum Hızı Ortalaması	1,30±0,14	1,42±0,19	<0,001

Obez grup mitral erken diyastolik dolum hızı ortalaması $1,00 \pm 0,1$ m/sn, kontrol grubunun mitral erken diyastolik dolum hızı ortalaması $1,05 \pm 0,1$ m/sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p = 0,019$).

Obez grup mitral geç diyastolik dolum hızı (A) ortalaması $0,78 \pm 0,09$ m/sn, kontrol grubunun geç diyastolik dolum hızı (A) ortalaması $0,75 \pm 0,1$ m/sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,145$).

Obez grup ventrikül deserelasyon zamanı ortalaması 195 ± 14 milisaniye, kontrol grubunun EDZ ortalaması 184 ± 20 milisaniye idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

Obez grup ejeksiyon fraksiyon ortalaması 68 ± 3 , kontrol grubunun ejeksiyon fraksiyon ortalaması 68 ± 3 idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,685$).

Obez grup mitral erken diyastolik dolum hızı ortalaması/geç diyastolik dolum hızı ortalaması(E/A) $1,30\pm 0,14$, kontrol grubunun mitral E/A ortalaması $1,42\pm 0,19$ idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

4.1.5. Kan basıncı değerleri ile gruplar arası farklılıklar

Obez grup, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması, sırasıyla; 120 ± 15 mmHg, 80 ± 11 mmHg idi. Kontrol grubunda sistolik kan basıncı 106 ± 9 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 70 ± 9 mmHg bulundu. Obez grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 13: Kan basıncı değerleri ile gruplar arası farklılıklar.

	Obez Grup (n=68)	Kontrol Grup (n=35)	p
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 ± 15	106 ± 9	0,001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 ± 11	70 ± 9	0,001

4.1.6. Hipertansiyonu olan obez çocuklarla hipertansiyonu olmayan obez çocuklar arasında kan NT-ProBNP düzeyi karşılaştırılması

Obez hipertansif çocuklarda kan NT-ProBNP ortalaması $52,52\pm 43,24$ iken, obez normotansif grupta kan NT-ProBNP ortalaması $55,26\pm 37,08$ idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,128$).

Tablo 14: Hipertansiyonu olan obez çocuklarla hipertansiyonu olmayan obez çocuklar arasında kan NT-ProBNP düzeyi karşılaştırılması.

	Normotansif Hastalar (n=36)	Hipertansif Hastalar (n=32)	p
NT-ProBNPDüzeyi (pg/ml)	$55,26\pm 37,08$	$52,52\pm 43,24$	0,128

4.1.7. Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı

Şubat 2009 -Ocak 2010 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Çocuk Endokrin polikliniğine başvuran 147 obez hastada IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısını sağlayan 43 (%29,3) hasta tespit edildi. Metabolik sendromu olan 43 obez hastadan 26'sı kız (%60,5), 17'si erkekti (%39,5). Çalışmaya katılmayı kabul eden 68 obez çocuk içinde IDF kriterlerini sağlayan metabolik sendromlu 30 obez çocuk vardı.

4.1.8. Metabolik sendromu olan obez çocuklarla olmayan obez çocuklar arasındaki kan NT-ProBNP karşılaştırılması

Metabolik sendromu olan obez çocuklarda; NT-ProBNP ortalaması $48,62 \pm 37,20$ iken, metabolik sendromu olmayan obez çocuklarda; NT-ProBNP ortalaması $57,91 \pm 42,43$ idi. Aralarında fark yoktu ($p=0,288$).

Tablo 15: Metabolik sendromu olan obez çocuklarla olmayan obez çocuklar arasında kan NT-ProBNP karşılaştırılması.

	Metabolik Sendromu Olanlar (n=30)	Metabolik Sendromu Olmayanlar (n=38)	p
NT-ProBNP Düzeyi (pg/ml)	$48,62 \pm 37,20$	$57,91 \pm 42,43$	0,288

4.2. Korelasyon Analizleri

4.2.1. Obez olgularda antropometrik ölçümler, kan basıncı ve laboratuvar verileri arasında korelasyon analizleri

Çalışmaya katılan tüm çocukların antropometrik ölçümleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları laboratuvar verileri ile birlikte değerlendirildi.

Vücut kitle indeksinin; bel çevresi ($r=0,75$), kalça çevresi ($r=0,84$) kan insülin düzeyi ($r=0,34$), HOMA-IR değeri ($r=0,31$), ve sistolik kan basıncı ($r=0,44$) arasında zayıf pozitif korelasyon vardı.

Bel çevresinin; kalça çevresi ($r=0,76$), sistolik kan basıncı ($r=0,52$) ve diyastolik kan basıncı ($r=0,44$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Kalça çevresinin; sistolik kan basıncı ($r=0,42$) ile pozitif korelasyon mevcuttu.

Sistolik kan basıncının; diyastolik kan basıncı ($r=0,69$) ile pozitif korelasyon vardı.

Kan trigliserit düzeyinin; kan total kolesterol düzeyi ($r=0,46$) ve kan LDL düzeyi ($r=0,25$) ile pozitif korelasyon varken; kan HDL düzeyi ($r=-0,27$) ile negatif korelasyon mevcuttu.

Kan total kolesterol düzeyinin; kan LDL düzeyi ($r=0,92$) ve kan HDL düzeyi ile ($r=0,27$) pozitif korelasyon vardı.

Kan insülin düzeyi ile HOMA-IR değeri ($r=0,99$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Kan NT-ProBNP düzeyinin; kan insülin düzeyi ($r= -0,25$) ve HOMA-IR değeri ($r= -0,25$) arasında negatif korelasyon vardı.

5.TARTIŞMA

Obezitenin gelişiminde; çevre şartları, yaşam tarzı ve genler rol almaktadır. Obezite bu etkenlerin birbirleriyle karmaşık ilişkilerinden oluşan bir etiyojiye sahiptir. Çocuklarda obezite görülme sıklığı artmaktadır. Çocukluk çağı obezitesi ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin artması; insülin direnci, kan basıncı yüksekliği, tip 2 DM, aterosklerotik kalp hastalıkları ile giden metabolik sendrom sıklığını arttırmıştır.

Vuksan ve ark. 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmalarında, MS prevalansını, Amerika'da 20 yaş ve üzerinde %27 olduğunu ve özellikle kadınlarda daha hızlı arttığını belirtmektedirler (85). Meksikada erişkin bireyler arasında MS prevalansının oldukça yüksek (%26,6) olduğu bildirilmektedir (86). Ülkemizde yapılan METSAR (Türkiye MS Araştırması) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde bu oran %33,9 olarak bulunmuştur (Kadınlarda, %39,6; erkeklerde, %28) (87). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında MS, ülkemiz erişkin erkeklerinde %31, kadınlarında %43 oranında görülmüştür (88). Kendi popülasyon verilerinden oluşturulmuş, yaş ve cinsiyete dayalı olarak yapılan çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma olan Bogalusa Kalp Çalışmasında (siyah ve beyaz ırklı çocuklarda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine ilişkin longitudinal çalışma), MS görülme sıklığı siyah ve beyaz ırklı çocuklarda sırasıyla %3 ve %4 olarak belirlenmiştir (89). Genç Finli bireyler üzerinde yapılan kardiyovasküler risk çalışmasında (çocuk ve genç yetişkinlerde kalp hastalıkları risk faktörlerinin çok yönlü araştırılması), MS prevalansı %4 olarak saptanmıştır (77). Yaşları 12-19 yıl arasında olan Amerikalı 2400 adölesan birey üzerinde yapılan NHANES III araştırmasında, ATP III kriterlerine göre tanımlanan MS prevalansının %4,2 olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber, MS görülme oranı erkeklerde (%6) kızlara (%2,1) kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. ABD'de 1988-1994 dönemini kapsayan NHANES III araştırmasında, obez adölesanlarda (VKİ ≥ 95 p) MS prevalansı %28,7 iken, bu oran obezite riski altında olan adölesanlarda (VKİ ≥ 85 ve < 95 p) %6,1 ve VKİ < 85 p olanlarda %0,1 olarak belirlenmiştir. Fazla kilolu adölesanların %89'unun MS bileşenlerinden en az birini, %56'sının ise en az ikisini taşıdığı görülmüştür (90). Weiss ve ark., obezite derecesi ile MS prevalansı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yaptıkları bir çalışmada, orta derecede obez (VKİ z skor 2-2,5) adölesanlarda %38,7, şiddetli obezlerde (VKİ z skor $> 2,5$) %49,7 oranında MS saptamışlardır (2). MS prevalansı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar ulaşmaktadır. VKİ' de her 0,5

puanlık artış MS prevalansını 1.5 kat arttırmaktadır (2). Ülkemizde çocukluk çağında MS prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, Hatun ve ark. yaşları 2-18 yıl arasında değişen 131 obez çocuk ve adölesanda WHO kriterlerine göre yaptıkları değerlendirmede, MS prevalansını %20 olarak bulmuşlardır (91). Atabek ve ark., yaşları 7-18 yıl arasında 169 (100 prepubertal, 69 pubertal) obez Türk çocuk ve adölesan üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, çocuklara yönelik uyarlanmış modifiye WHO kriterleri kullanarak MS prevalansını %27,2 bulmuşlardır (84). Bu değer adölesanlarda (12-18 yaş) %37 iken, çocukluk çağındakilerde (7-11 yaş) %20 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ağırbaşı ve ark., NCEP ATP III tanı kriterleri kullanarak, yaşları 10-17 yıl arası 1385 sağlıklı Türk çocuk ve adölesanın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, MS oranını %2,2 bulmuşlardır. Aynı çalışmada, MS sıklığının zayıf çocuklarla karşılaştırıldığında aşırı kilolu ve obez çocuklarda (%21) 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda, 147 obez çocukta, IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan 43 (%29,3) çocuk tespit edildi. Örnek ve ark. 92 obez çocukta yaptıkları bir çalışmada, MS sıklığını WHO' ya göre %13, NCEP' e göre %19,5 iken; her iki kriter birlikte değerlendirildiğinde, 92 obez çocuktan 23'ü (%25,0) metabolik sendromlu olarak bulunmuştur (120). Metabolik sendrom sıklığını; Hatun ve ark., Kocaelide yaptıkları çalışmada %20, Atabek ve ark., Konyada %27, Örnek ve ark. üniversitemizde yaptığı başka bir çalışma da %25 oranında bildirmişlerdir. Farklı kriterler kullanılmasına bağlı olarak metabolik sendrom oranları değişkenlik gösterebilir. Çalışmaların farklı illerde olması obezite üzerinde genetik faktörlerinde etkili olduğunu düşündürebilir. Sonuç olarak ülkemizde metabolik sendrom prevalansı %20 ile %30 oranları arasında değişmektedir.

Obezite, başta dolaşım olmak üzere bütün organ sistemlerini etkilemektedir. Çocukluk çağında başlayan aşırı kilo alımı, erişkin obezitesinin hazırlayıcısıdır. Çocukluk çağı obezitesi ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (121, 122). Günümüzde bel çevresi ölçümü, santral obezitenin değerlendirilmesinde VKİ yanında önemli bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. Santral obezite, çocukların metabolik komplikasyonları açısından bir risk faktörüdür. Bu yüzden bel çevresi ölçümü, yüksek derecede sensitif ve spesifik olması nedeniyle çocuk ve adölesanların obezite yönünden değerlendirilmesi sırasında rutinde uygulanması önerilmektedir (123). Bazı çalışmalarda, VKİ ve bel/kalça oranına göre bel çevresi, kardiyovasküler hastalık erken tanısında daha iyi bir belirteçtir (124). Çocukluk yaş grubunda, obezite ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında belirgin ilişki olduğu görülmüştür (125). Giampietro ve ark.'nın çalışmasında, VKİ

değeri yüksek saptanan çocukların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri de yüksek olarak saptanmıştır (126). Tüm bu bulgulara rağmen çocuklarda antropometrik parametreler ile santral obezitenin getirdiği kardiyovasküler ve diğer risk faktörleri arasındaki ilişkinin derecesi çocuklarda sık çalışılmamıştır. Hatipoğlu ve ark. 7-17 yaş arası Türk çocuk ve adölesanlarda bel çevresi ölçümü persantillerini belirlemişlerdir (127). Bu çalışmada, Türk erkek ve kızlarındaki 50. persantil değerleri, Japon ve İngiliz prepubertal ve pubertal çocuklara göre daha yüksek saptanmıştır. Maffeis ve ark.'nın prepubertal çocuklardaki bel çevresi ile kardiyovasküler riskler ile ilgili çalışmasında, bel çevresinin ApoA1/ApoB, HDL, total kolesterol/HDL, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile anlamlı korele olduğu bulunmuştur (124). Başka bir çalışmada, çocuklarda bel çevresindeki artışın; sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği ile korelasyon gösterdiği ve bel çevresinin serum total kolesterol, LDL, trigliserit ve insülin seviyeleriyle pozitif; HDL ile negatif korele olduğu bildirilmektedir (128). Yaşları 5 ile 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon bildirilmiştir (124).

Bizim çalışmamızda; obez çocuklarda bel çevresi ile kalça çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı. Obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ve insülin düzeyleri belirgin yüksekti. Obez çocuklarda, sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncı ile pozitif korele idi. VKİ ile sistolik kan basıncı ve insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Çocuklarda bel çevresi arttığında, yani santral obezite ortaya çıktığında, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığı görülmektedir.

Gutin ve ark., 7-11 yaş grubu çocuklarda vücut yağ oranında artma ile serum trigliserid, total kolesterol ve HDL oranı arasında kuvvetli ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (129). Wattigney ve ark., çocuklarda obezite ile serum total kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL düzeyleri arasında pozitif; HDL ile negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (130). Amerika'da yapılan NHANES III' de 2- 17 yaş arası 12265 vaka çalışmaya katılırken, NHANES 1999-2000'de 3611 çocuk ve adölesan katılmıştır. Ford (143) ve ark. tarafından bu iki çalışma karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da VKİ ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyonlar benzer olup, en güçlü korelasyon VKİ ile sistolik kan basıncı ve VKİ ile trigliserit arasında bulunmuştur. VKİ ile total kolesterol ve glikoz arasındaki korelasyon zayıf olarak bulunmuştur (131).

Bizim olgularımızda, vücut kitle indeksi ile bel çevresi ($r= 0,75$), kalça çevresi ($r=0,84$) ve sistolik kan basıncı ($r=0,44$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Obez grupta kontrol grubuna göre kan trigliserit düzeyleri yüksek ($p<0,001$), HDL düzeyleri düşüktü ($p<0,001$). Sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi.

Natriüretik peptit ailesinden olan BNP kalpte hacim ve basınç yüküne bağlı artan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanan peptit yapısında bir nörohormondur. Ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla salgılanan ProBNP, aktif hormon olan BNP ve inaktif metaboliti olan NT-ProBNP'ye parçalanır (94, 96). Yapılan çalışmalar, plazma BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin özellikle kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğunu ortaya koymuştur. Erişkin hastalarda BNP ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte çocukluk çağına ait çalışmalar oldukça sınırlıdır. ANP primer olarak atriyum miyositleri tarafından salgılanırken, BNP'nin özellikle ventriküllerde yapılmakla birlikte, atriyumlardan da sentezlendiği gösterilmiştir (94). İmmünohistokimyasal çalışmalarda, cerrahi girişimler ve otopsi sırasında alınan kalp doku örneklerinde atriyum ve ventrikül miyositlerindeki sekretuar granüllerde BNP ve ANP'nin birlikte bulunduğu gösterilmiştir (132).

Erişkin obezlerde yapılan birçok çalışmada serum NP düzeylerinin, normal kilolulara göre daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiş ve bu durumun obez bireylerde görülen hipertansiyon nedenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür (3, 4, 133). Mehra (133) ve ark. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada, kalp yetmezliği olan 318 erişkin hasta VKİ'lerine göre sınıflandırılıp obezite ile BNP düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Obez kalp yetersizliği olan hastalar ile normal kilolu kalp yetersizliği olan hastalar karşılaştırıldığında, obez kalp yetmezliği olan grupta BNP düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Erişkin obezlerde, kalp yetersizliği gibi ek bir hastalığın bulunması dahi BNP düzeylerini değiştirmemektedir. Hatipoğlu (134) ve ark., 54 obez çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, obezite ile NT-ProBNP düzeyi arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Taşçılar (135) ve ark. obez çocuklardaki NT-ProBNP düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar; NT-ProBNP düzeyleri ile kardiyak parametreler arasında ise herhangi bir korelasyon bulamamışlardır.

Çalışmamızda, 68 obez çocuk ile 35 kontrol grubu karşılaştırıldı. Obez çocuklarda, NT-ProBNP düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptamadık.

Çocuklarda, NT-ProBNP değerlerinin etkilenmemesi obezite süresi ile ilişkili olabilir. Bu konuda, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erişkin hastalarda yapılan Framingham çalışmasında, normotansif ve hipertansif obez bireyler serum natriüretik peptit düzeylerine göre karşılaştırılmış; obez hipertansiflerde NP düzeyleri obez normotansiflere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (4).

Çalışmamızda, obez hipertansif 32 hasta ile obez normotansif 36 hastanın NT-ProBNP düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0,288$). Framingham çalışması erişkinlerde ve 3389 denekte üzerinde yapılmışken bizim çalışmamız az sayıdaki hipertansif obez çocuk üzerinde yapılmıştır.

Obezlerde görülen hipertansiyonda birçok mekanizma etkili olabilir. Obezlerdeki hipertansiyon patogenezinde natriüretik peptitle birlikte (4,136, 137); sempatik sinir sistemi (42,138), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (139,140), insülin direnci (141), böbrek fonksiyonları (142) ve leptin düzeylerinin de (143) sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, natriüretik peptitlerin klirensinden sorumlu olan NPRC reseptör düzeyi, kişilerdeki kilo ve tansiyon düzeyi ile ilişkili olabilmektedir. Kişilerde NPRC reseptör düzeyindeki artışın, serumda NP'in azalmasına yol açarak, obezite ve hipertansiyondan sorumlu bir faktör olabileceği düşünülmektedir (144). Bu nedenle hipertansiyon obezite ilişkisinde sorumlu tutulan faktörlerin bir arada değerlendirildiği çok sayıda vakanın incelendiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezitede; insülin direnci, tip 2 diyabet gelişimine zemin hazırlayan önemli bir faktördür. Metabolik sendrom patogenezinde de insülin direnci rol almaktadır. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (80). HOMA-IR $>2,7$ insülin direncini göstermektedir (81). Keskin ve ark. yaptığı bir çalışmada, HOMA-IR değerinin 3,16 olarak alınabileceğini vurgulamışlardır (82). Obez olgularımızda HOMA-IR değerlerinin ortalaması $4,67 \pm 3,39$ idi. Diyabeti olmayan vakalarda öglisemik hiperinsülineminin, ANP düzeyinde azalmaya neden olabileceği bildirilmektedir (145). Hatipoğlu ve ark.'nın obez çocuklarda yaptıkları çalışmada, insülin direnci ve metabolik sendromu olan çocuklarda NT-ProBNP düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (134). Tanabe ve ark. yayınladıkları bir çalışmada hiperinsülineminin BNP üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (146).

Bizim çalışmamızda, obez çocuklarda insülin direnci ve HOMA-IR değerleri belirgin olarak yüksek bulundu. Ancak, insülin direnci olan obez çocuklarla insülin

direnci olmayanlar karşılaştırıldığında, NT-ProBNP düzeylerinde anlamlı bir fark saptamadık. Sonuçlarımız, Tanabe ve ark., Hatipoğlu ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur. İnsülin direnci ve natriüretik peptit ilişkisi daha geniş çaplı çalışmalar sonucu netlik kazanacak gibi görünmektedir.

Obez kişilerin kardiyak debisi yüksek, total periferik direnci düşüktür. Yüksek kardiyak debi, fazla yağ dokusu nedeniyle oksijen tüketiminde artmaya karşı geliştirilmiş bir adaptasyondur (41). Bu durum artmış yağ dokusunun yüksek metabolik aktivitesini karşılamak için gelişen rölatif hipervolemi ve buna bağlı artmış sol ventrikül diyastolik dolum kapasitesine bağlı olarak artmış kardiyak output ile sonuçlanır (40,41). Obezitede kan hacmi ve kardiyak debideki artış, aşırı vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır (40). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmadan, diyastolik disfonksiyonun görülmesi, obez çocuklarda çok erken bir tanı yöntemi olabilir. Çünkü; çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönem obezitesinin hazırlayıcısı olup ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (121,122). Sol ventrikül diyastolik dolum defektlerini değerlendirmede kullanılan parametreler: ventrikül erken diyastolik dolum hızı (E),ventrikül geç diyastolik dolum hızı (A), sol ventrikül deserelasyon zamanı (EDZ) ve E/A oranıdır. Berkalp ve ark., obez yetişkin hastalarda yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna göre, sol ventrikül erken diyastolik dolum hızında (E) uzama, geç diyastolik dolum hızında (A) artma ve E/A oranında azalma tespit etmişlerdir. Geç diyastolik dolum (A) hızında artma, E/A oranında azalma, uzamış sol ventrikül deserelasyon zamanı (EDZ) ve uzamış izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), obezlerde, erken diyastolik disfonksiyon göstergeleri olarak kabul edilebileceği ifade edilmiştir (41). Zarich ve ark.'nın yaptığı çalışmada, morbid obez çocuklarda sol ventrikül dolum anomalileri araştırılmış; obezlerde, geç diyastolik dolum hızında (A) artış ve E/A oranında azalma olduğu bildirilmiştir (147). Mehta ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, obezlerde erken diyastolik dolum hızında (E) azalma, geç diyastolik dolum hızında (A) artma, E/A oranında azalma tespit edilmiştir. Obezlerde, E/A oranındaki azalmanın VKİ indeksi ile ters orantılı olduğu belirtilmektedir (148). Erturk ve ark.'nın obez çocuklarda kardiyak fonksiyonları değerlendirdiği çalışmalarında; obez hipertansif çocuklarda, geç diyastolik dolum hızında artma ve E/A oranında azalma saptamışlardır (149). Alpert ve ark.'nın erişkin obez normotansif kalp yetmezliği olan ve obez normotansif kalp yetmezliği olmayan hastalarda yaptıkları çalışmalarında; sol ventrikül fonksiyonları ve morfolojileri incelenmiş, kalp yetmezliği bulunan obez hastalarda E/A oranında azalma ve sol

ventrikül deselerasyon zamanında uzama tespit etmişlerdir (45). Mureddu ve ark., 40 normotansif obez ile 40 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, obez grupta sol ventrikül kitle indeksinde artma; izovolemik gevşeme zamanı, erken diyastolik dolun hızı (E) ve E/A oranında azalma bildirmişlerdir (150).

Bizim çalışmamızda; obez çocuklarda, erken diyastolik dolun hızı (E) anlamlı düşük idi ($p=0,019$). Geç diyastolik dolun hızında (A), obezlerde, artma olsa da anlamlı fark yoktu ($p=0,145$). Obez çocuklarda EDZ uzamış ($p<0,001$), E/A oranı azalmıştı ($p<0,001$).

Sonuç olarak; obezitesi olan hastalarda kardiyovasküler riski arttıran metabolik sendrom %29,3 gibi yüksek bir oranda görülmektedir. Metabolik sendromun çocukluk çağında bu kadar sık görülmesi erken dönemde görülebilecek birçok hastalık için predispozan faktör oluşturmaktadır. Bu nedenle obezite çocukluk çağında erken dönemlerde tespit edilip tedavisi düzenlenmelidir. Kardiyovasküler risk faktörleri ve obezitenin birbirleri ile ilişkili olduğu, çocuklarda kan NT-ProBNP düzeyleri ile obezite ve metabolik sendromun anlamlı ilişkisinin olmadığı; ancak obez çocuklarda ekokardiyografik olarak sistolik fonksiyon bozukluğu olmadan diyastolik disfonksiyonun erken evresine ait değişikliklerin başladığını düşünmekteyiz

6.KAYNAKLAR

1. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 48: 823-54, 2001.
2. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350: 2362-2374, 2004.
3. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, Steg PG, Omland T, Knudsen CW, Sandberg KR, McCullough PA. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 164: 2247-2252, 2004.
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109: 594-600, 2004.
5. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 441-50, 1999.
6. Korugan Ü. Obezite bir hastalıktır. *Obezite Çalışma Grubu Bülteni* Mayıs: 67-78, 1999.
7. Update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults-United States, 1988-1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 46:198-202, 1997.
8. Kiess W, Galler A, Reich A, Muller G, Kapellen T, Deutscher J, Raile K, Kratzsch J. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev* 2: 29-36, 2001.
9. Power C, Parsons T. Nutritional and other influences in childhood as predictors of adult obesity. *Proc Nutr Soc* 59: 267-272, 2000.
10. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 50: 1308-1313, 1989.
11. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 314: 193-198, 1986.

12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994.
13. Durukan P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Ankara: Uzmanlık Tezi, 2001.
14. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obesite. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000.83-97
15. Cinaz P, Bideci A. Obezite. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(eds), *Pediatric Endocrinoloji*.1.Basım. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1:487-505, 2003.
16. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 101(3):E5, 1998.
17. Günöz H. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite. *Aktüel Tıp* 6:58-62, 2001.
18. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr., Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 285: 2461-2467, 2001.
19. Grummer-Strawn LM, Mei Z. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics* 113: 81-86, 2004.
20. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin North Am* 48: 893-907, 2001.
21. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 10-16, 2004.
22. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, HersHKovitz E, Iughetti L, Krude H, Latzer Y, Lustig RH, Pescovitz OH, Pinhas-Hamiel O, Rogol AD, Shalitin S, Sultan C, Stein D, Vardi P, Werther GA, Zadik Z, Zuckerman-Levin N, Hochberg Z. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1871-1887, 2005.
23. Baysal A. Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi. Hatipoğlu Yayınevi. Ankara, 11-21, 1988.

24. Day JE, Kyriazakis I, Rogers PJ. Food choice and intake: towards a unifying framework of learning and feeding motivation. *Nutr Res Rev* 11: 25-43, 1998.
25. Ernsberger P, Nelson DO. Refeeding hypertension in dietary obesity. *Am J Physiol* 254: 47-55, 1988.
26. Pekcan G. Şişmanlığın Tanımı ve Saptanması. III Uluslar arası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, Kongre Bildirileri 12-15 Nisan, Ankara: 45-55, 2000.
27. Poskitt C. E.M.E. Obese from infancy. A-Revaluation. *Topics in Pediatrics* 2: 81-89, 1980.
28. Özenoğlu A, Sabuncu T, Ünüvar E. Ekzojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Diyetlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı. *EndokrinolojideYönelişler* 38-42,1999.
29. Gray DS, Bray GA, Bauer M, Kaplan K, Gemayel N, Wood R, Greenway F, Kirk S. Skinfold thickness measurements in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 51: 571-577, 1990.
30. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 9: 147-153, 1985.
31. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 132: 204-210, 1998.
32. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51: 1-14, 2008.
33. Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. *Katkı Pediatri dergisi* 574-581, 2000.
34. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* 105: e15, 2000.
35. Wadowski SJ, Karp RJ, Murray-Bachmann R, Senft C. Family history of coronary artery disease and cholesterol: screening children in a disadvantaged inner-city population. *Pediatrics* 93: 109-113, 1994.
36. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 109: 704-712, 2002.
38. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30: 48-53, 2000.
38. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and

- atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 338: 1650-1656, 1998.
39. Harada K, Orino T, Takada G. Body mass index can predict left ventricular diastolic filling in asymptomatic obese children. *Pediatr Cardiol* 22: 273-278, 2001.
 40. Falster V. *The Heart*. 10, 2289-2303. 2000. İstanbul. Kalp ve Obezite. Poirier P and Kahramanoğlu M.
 41. Berkalp B, Cesur V, Corapcioglu D, Erol C, Baskal N. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 52: 23-26, 1995.
 42. Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. *J Hypertens* 10: 1417-1423, 1992.
 43. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 19: 156-160, 1992.
 44. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, Marks C. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics* 82: 16-23, 1988.
 45. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 306: 117-123, 1993.
 46. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 103: 983-988, 1985.
 47. Reisin E. Sodium and obesity in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 3: 164-167, 1990.
 48. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension* 23: 120-124, 1994.
 49. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-328, 1998.
 50. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Jr., Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 67: 48-59, 1967.
 51. Bennion LJ, Knowler WC, Mott DM, Spagnola AM, Bennett PH. Development of lithogenic bile during puberty in Pima indians. *N Engl J Med* 300: 873-876, 1979.

52. Lusky A, Barell V, Lubin F, Kaplan G, Layani V, Shohat Z, Lev B, Wiener M. Relationship between morbidity and extreme values of body mass index in adolescents. *Int J Epidemiol* 25(4): 829-834, 1996.
53. Yılmaz C. Obeziteye giriş. Obezite ve Tedavisi. (Ed: C Yılmaz) Mert Matbaacılık Sanatları Ltd, İstanbul, 1-19 1999.
54. Kelsey JL, Acheson RM, Keggi KJ. The body build of patients with slipped capital femoral epiphysis. *Am J Dis Child* 124: 276-281, 1972.
55. Kuskowska-Wolk A, Rössner S. Decreased social activity in obese adults. *Diabetes Res Clin Pract* 10(1): 265-269, 1990
56. Falkenberg M. Steps towards the prevention of obesity and associated complications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(4): 20-22, 1999.
57. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4211-4218, 2004.
58. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 107: E55, 2001.
59. Korugan Ü, Damcı T, Özer E, Özbey N. Klinik Obezite. *Argos İletişim Hizmetleri, Karakter Color Matbası, İstanbul, 2000:34-44*
60. 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.
61. Khunti K, Davies M. Metabolic syndrome. *BMJ* 331: 1153-1154, 2005.
62. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 327: 61-62, 2003.
63. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059-1062, 2005.
64. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223, 1979.
65. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine* 536-542, 2006.
66. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1595-1607, 1998.

67. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
68. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 4: 53-62, 2004.
69. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 90: 10-14, 2005.
70. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 24: 451-463, 2007.
71. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong PC, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 8 (5):299-306, 2007.
72. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 54: 375-386, 2006.
73. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(2): 19-24, 2004.
74. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2526-2539, 2004.
75. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari JS. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia* 38(9): 1042-1050, 1995.
76. Proietto J. Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. *Hepatol Res* 33: 87-91, 2005.
77. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1: 18-23, 2002.
78. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation. Emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of American College of Cardiology* 4: 677-685, 2006.

79. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome: present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr* 56: 7, 2002.
80. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 88: 837-46, 2004.
81. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
82. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115: 500-503, 2005.
83. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 106: 286-288, 2002.
84. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 72: 315-321, 2006.
85. Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, Swilley JA, Spadafora P, Jenkins DJ, Vidgen E, Brighenti F, Josse RG, Leiter LA, Xu Z, Novokmet R. Beneficial effects of viscous dietary fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care* 23: 9-14, 2000.
86. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepulveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 35: 76-81, 2004.
87. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 61: 548-553, 2007.
88. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 165: 285-292, 2002.

89. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 49: 1042-1048, 2000.
90. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 821-827, 2003.
91. Hatun S, Cizmecioglu F. Çocukluk Çağında metabolik Sendrom. çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 2005;48:257-265.
92. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 55: 1002-1006, 2006.
93. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D, Norris RM. Impaired glucose tolerance is normalised by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 20: 188-193, 1987.
94. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 24: 341-356, 2003.
95. Clerico A, Del RS, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 40: 371-377, 2002.
96. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 108: 23-36, 2005.
97. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 6: 257-260, 2004.
98. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 293-321, 2002.
99. Melzi dG, Tagnochetti T, Nauti A, Klersy C, Papalia A, Vadacca G, Moratti R, Merlini G. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 49: 1554-1555, 2003.
100. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50: 2357-2368, 2007.

101. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Jans S, Grant S, Yandle T. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1134-1139, 1988.
102. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 95: 519-529, 1998.
103. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 110(6): e76, 2002.
104. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 27: 87-90, 2006.
105. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, Nakagawa N, Seino Y. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 57: 191-197, 2003.
106. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 25: 336-340, 2004.
107. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 25: 341-346, 2004.
108. Hammerer-Lercher A, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E, Puschendorf B, Sommer R. Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem* 52: 1415-1419, 2006.
109. Lan YT, Chang RK, Alejos JC, Burch C, Wetzel GT. B-type natriuretic peptide in children after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23: 558-563, 2004.
110. Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 42: 241-248, 2000.

111. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, Vardas PE. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol* 108: 212-215, 2006.
112. Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J* 26: 1197-1202, 2005.
113. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 94: 399-404, 2005.
114. Khositseth A, Manop J, Khowsathit P, Siripornpitak S, Pornkul R, Lolekha P, Attanawanich S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in follow-up patients with tetralogy of Fallot after total correction. *Pediatr Cardiol* 28: 333-338, 2007.
115. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 5: 599-606, 2003.
116. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 89: 875-878, 2003.
117. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, Dreyer WJ, McMahon CJ, Grenier MA, Kim JJ, Dimas VV, Clunie SK, Moffett BS, Chang AC, Wann TI, Smith EO, Towbin JA. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol* 27: 402-407, 2006.
118. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Imura H. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 84: 1581-1588, 1991.
119. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114: 555-576, 2004.
120. Örnek Z. 5-15 Yaş Grubu Obez Çocuklarda Leptin Reseptör Gln223arg Gen Polimorfizmi Ve Kan Leptin Düzeylerinin Metabolik Sendrom Ölçütleri İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı 2008.

121. Burns TL, Moll PP, Lauer RM. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives. The Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Epidemiol* 129: 973-987, 1989.
122. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1561-1566, 1990.
123. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 152: 1179-1184, 2000.
124. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 9: 179-187, 2001.
125. Gortmaker SL, Dietz WH, Jr., Sobol AM, Wehler CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child* 141: 535-540, 1987.
126. Giampietro O, Virgone E, Carneglia L, Griesi E, Calvi D, Matteucci E. Anthropometric indices of school children and familiar risk factors. *Prev Med* 35: 492-498, 2002.
127. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 167: 383-389, 2008.
128. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 103: 1175-1182, 1999.
129. Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N, Smith C, Stachura ME. Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven- to eleven-year-old children. *J Pediatr* 125: 847-852, 1994.
130. Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 151: 2017-2022, 1991.
131. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 114: 1534-1544, 2004.

132. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S, Tanaka I, Yoshimi T, Yoshihara I, Inagami T. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 4: 909-912, 1991.,,
133. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43: 1590-1595, 2004.
134. Hatipoğlu N, Öz L, Kurtoğlu S. Obezitede Kardiyovasküler Risk Faktörü olarak Nt-Probnp'nin Yeri. XIII Ulusal Pediatrik Endokrin Ve Diyabet Kongresi Antalya 2009.
135. Taşçılar E, Sarıtaş T, Abacı A. B-type Natriuretic Peptide (BNP) in Asymptomatic Obese Children; Is There a Relationship With Cardiac Parameters? 47 th Annual Meeting of The ESPE 2008.
136. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, Giantomassi L, Rappelli A. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens* 15: 1695-1699, 1997.
137. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, Pupita M, Giantomassi L, Rappelli A. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens* 17: 1301-1305, 1999.
138. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 19: 167-177, 1992.
139. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiaro MA, Merlino G, Cecala MG. Central obesity and hypertension. Relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens* 7: 314-320, 1994.
140. Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, Dichiaro MA, Licata A, Merlino G, Di CT. Heredity and obesity-associated hypertension: impact of hormonal characteristics and left ventricular mass. *J Hypertens* 13: 611-618, 1995.

141. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334: 374-381, 1996.
142. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 892: 91-107, 1999.
143. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 33: 537-541, 1999.
144. Sarzani R, Strazzullo P, Salvi F, Iacone R, Pietrucci F, Siani A, Barba G, Gerardi MC, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res* 12: 351-356, 2004.

145. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Kato Y, Saruta T. Correlation of sodium-related factors with insulin sensitivity in young, lean, male offspring of hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens* 15: 393-399, 2001.
146. Tanabe A, Naruse M, Wasada T, Naruse K, Yoshimoto T, Omori Y, Demura H. Effects of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations. *Eur J Endocrinol* 132: 693-698, 1995.
147. Zarich SW, Kowalchuk GJ, McGuire MP, Benotti PN, Mascioli EA, Nesto RW. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol* 68: 377-381, 1991.
148. Mehta SK, Holliday C, Hayduk L, Wiersma L, Richards N, Younoszai A. Comparison of myocardial function in children with body mass indexes ≥ 25 versus those < 25 kg/m². *Am J Cardiol* 93: 1567-1569, 2004.
149. Levent E, Goksen D, Ozyurek AR, Darcan S, Coker M. Usefulness of the myocardial performance index (MPI) for assessing ventricular function in obese pediatric patients. *Turk J Pediatr* 47: 34-38, 2005.
150. Mureddu GF, de SG, Greco R, Rosato GF, Contaldo F. Left ventricular filling pattern in uncomplicated obesity. *Am J Cardiol* 77: 509-514, 1996.



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu


TOPLANTI TARİHİ : 15.01.2009
TOPLANTI NO : 2009/01

KARARLAR :

22- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının " Obez Çocuklarda Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kan N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid Düzeyinin Obezite ve Metabolik Sendromla İlişkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı

TEZ ONAY TUTANAĞI

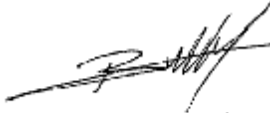
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Obez Çocuklarda Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kan-N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptit Düzeyinin Obezite ve Metabolik Sendromla İlişkisi

Tez Yazarı : Açı. Gör. Dr. Fatih BATTAL

Tez Savunma Tarihi: 23/06/2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Behri ERMiŞ



Doç. Dr. Behri ERMiŞ
Jüri Başkanı



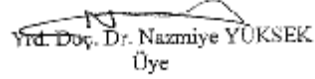
Doç. Dr. Abdülkadir BABOĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Üye



Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PIŞKİN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YUKSEK
Üye

UYGUNDUR
23/06/2010

Doç. Dr. Ali Ekmal KARGI
Dekan V.