

T. C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM ÖLÇÜTLERİ İLE
PENTRAKSİN-3 SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Eda SOMUNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK

ZONGULDAK

2020

T. C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM ÖLÇÜTLERİ İLE
PENTRAKSİN-3 SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Eda SOMUNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK

ZONGULDAK

2020

ÖNSÖZ

T.C Zonguldak Bülent Ecevit Sağlık Eğitim ve Araştırma Merkezi Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP'a,

Çok saygıdeğer anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gonca Handan Şandan ÜSTÜNDAĞ'a,

Asistanlık süresi boyunca üzerimdeki emeğini unutamayacağım Sayın Prof. Dr. Cumhur AYDEMİR'e

Sevgili hocalarım, Sayın Prof. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN'e, Sayın Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan KARDEŞ'e

Tez çalışmamda ve asistanlığım süresince gerek bilgi ve beceri olsun gerek diğer konularda destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr Öğr.Üyesi. Zühal ÖRNEK'e

Çalışmam sırasında veya diğer zamanlarda omuz omuza çalıştığım Dr. Neslihan DİNÇER ve Dr. Aslısu Akdeniz VURUNBİĞ ve dört yıl birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Pediatric anabilim dalımızın kıymetli hemşire, sekreter ve diğer çalışanlarına,

Zonguldak Bülent Ecevit Sağlık Eğitim ve Araştırma Merkezi'nin tüm öğretim görevlileri, asistanları, hemşireleri ve çalışanlarına,

En başta da;

Beni bugünlere getirip yetiştiren sevgili annem Ayşe ELMAS'a

Daima birbirimize destek olduğumuz kardeşim Mehmet İMRAK'a

En değerlim, sevgili eşim Mustafa Umut SOMUNCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu tezi hayatımı güzelleştirecek olan, varlığıyla bana mutluluk katan, canım oğluma armağan ediyorum.

ÖZET

Eda SOMUNCU, Çocuklarda Metabolik Sendrom Ölçütleri İle Pentraksin-3 Seviyelerinin İlişkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Giriş ve amaç: Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde fazla kilolu ve obez çocukların prevalansı giderek artmaktadır. Obezitenin komplikasyonu olan metabolik sendrom (MetS) çocukluk çağında hızlı bir artış göstermektedir. Obezitenin, dolaşımdaki pentraksin-3 (PTX-3) seviyeleri ile ilişkisini inceleyen birkaç çalışmada pozitif korelasyon varken, diğer çalışmalarda farklı bulgulara ulaşılmıştır. Bu çalışmada obez ve sağlıklı çocuklarda serum PTX-3 seviyelerinin tespiti ve MetS kriterleriyle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Method: 105 çocuk ve adolesan çalışma popülasyonu olarak kabul edildi. MetS tanısı modifiye Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre konuldu. Katılımcılar obez ve MetS olanlar (OM+), obez ama MetS olmayanlar (OM-) ve kontrol grubu olarak üçe ayrıldı. Hemogram, glukoz, insülin, kan lipidleri ve PTX-3 düzeylerine bakıldı. Karaciğer (KC) yağlanması tespiti için ultrasonografi yapıldı. PTX-3 düzeylerine göre de hastalar iki gruba ayrılarak MetS ve KC yağlanması araştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonu 37 hasta (17 erkek, 20 kız) OM+; 35 hasta (20 erkek, 15 kız) OM- ve 33 sağlıklı çocuktan (21 erkek, 12 kız) oluşuyordu. Çalışma popülasyonumuzun %35,2'si modifiye DSÖ'ye göre MetS kriterlerini karşılarken, bu durum Uluslararası Diabet Kurumu (IDF) için %46,4, Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli (NCEP-ATPIII) için ise % 29,3 idi. OM+ hastalarda daha yüksek açlık insülin ($p<0,001$), insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi ($p<0,001$), Trigliserid ($p<0,001$) ve daha düşük yüksek dansiteli lipoprotein ($p=0,001$) mevcuttu. PTX-3 açısından ise OM+ olan grupta hem OM- grubuna göre hem de kontrol grubuna göre belirgin şekilde anlamlı bulundu. (2607 ± 3386 , $662,1\pm812,4$, $626,7\pm605,2$ sırasıyla, $p=0,002$). PTX-3 seviyesine göre 2 grup oluşturulduğunda, Yüksek PTX 3 grubunda her üç major Mets tanı kriter grubuna göre daha fazla MetS

sıklığı vardı. Ayrıca yüksek PTX-3 grubunda obezite ve MetS'den bağımsız olarak daha fazla KC yağlanması tespit edildi.

Sonuç: Çocuk ve adolesan obezlerin MetS olanlarında PTX-3 yüksekliği mevcuttur. Çocuklarda MetS, yetişkin hayatta da önemli komplikasyonlara yol açabildiğinden, bu molekülün ölçümü obezite prognozunu kestirmede klinisyenlere katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, pentraksin -3, obezite, yağlı karaciğer, insulin resistansı



ABSTRACT

Eda SOMUNCU, The Relationship Between Metabolic Syndrome Criteria and Pentraxin-3 Levels in Children. Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2020

Background and aim: Prevalans of overweight and obese children are increasing in developed and developing countries. Metabolic syndrome (MetS), which is the complication of obesity, have been increasing rapidly in childhood. While there were positive correlations in several studies examining the relationship between obesity and circulating pentraxin-3 (PTX-3) levels, contradictory findings were obtained in some studies. We aimed to determine the relationship between serum PTX-3 levels and MetS in children-adolescent obese and healthy children.

Material and Method: 105 children and adolescents were accepted as the study population. The participants were divided into three groups; Obese and MetS (OM +); obese but not MetS (OM-); and the control group. Lipid parameters, insulin, glucose and PTX-3 levels were examined. Ultrasonography was performed for the detection of fatty liver. According to PTX-3 levels, patients were divided into two groups and MetS and fatty liver was investigated.

Results: Study population was composed of 37 OM+ patients (17 boys, 20 girls); 35 OM- patients (20 boys, 15 girls) and 33 control patients (21 boys, 12 girls). While 35,2% of our study population met MetS criteria according to the modified World Health Organization (WHO), this was 46,4% for International Diabetes Foundation (IDF) and 29,3% for National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). OM+ patients had higher fasting insulin ($p<0,001$), Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ($p<0,001$), triglycerides ($p<0,001$) and lower high density lipoprotein ($p=0,001$). OM+ group had significantly higher values than the OM- group and the control group in terms of PTX-3 (2607 ± 3386 , $662,1 \pm 812,4$, $626,7\pm 605,2$ respectively, $p=0.002$). When 2 groups were created according to PTX-3 level, high PTX-3 group had higher frequency of MetS according to three major MetS diagnostic criteria groups. Besides,

more fatty liver was detected independent of obesity and MetS in the high PTX-3 group.

Conclusion: Children and adolescent obese have higher PTX-3 level in MetS. Measurement of this molecule can contribute to clinicians in predicting obesity prognosis, as MetS in children can lead to significant complications in adults.

Keywords: Childhood, pentraxin-3, obesity, fatty liver, insulin resistance



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocukluk Çağında Obeziteye Genel Bakış	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma.....	3
2.1.1.1. Obezitenin indirekt değerlendirilme yöntemleri	3
2.1.1.1.1. Rölatif ağırlık.....	4
2.1.1.1.2. Vücut kitle indeksi.....	4
2.1.1.1.3. Deri kıvrım kalınlığı.....	6
2.1.1.1.4. Bel çevresi	6
2.1.1.2. Obezitenin direkt değerlendirme yöntemleri	9
2.1.1.2.1. Biyometrik impedans.....	9
2.1.1.2.2. DEXA (Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi).....	9
2.1.1.2.3. BOD-POD	10
2.1.2. Obezite Prevelansı.....	10
2.1.3. Obezite Risk Faktörleri ve Etiyolojisi.....	12
2.1.3.1. Obezite ile ilişkili endokrin bozuklukları.....	12
2.1.3.1.1. Hipotiroidi	12
2.1.3.1.2. Büyüme hormonu (BH) eksikliği	12
2.1.3.1.3. Cushing sendromu	13
2.1.3.1.4. İnsülinoma	13
2.1.3.2. Kilo Alımı İlişkili Hipotalamusun Yapısal Bozuklukları	13
2.1.3.3. Obezite genetiği 2.1.3.3.1. Leptin sinyal yolu genleri.....	14
2.1.3.3.2. Proopiomelanokortin (POMC)	14

2.1.3.3.3. Melanokortin reseptörleri	15
2.1.3.3.4. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF).....	15
2.1.3.3.5. Albright'ın Herediter Osteodistrofisi (AHO)	15
2.1.3.3.6. Enerji dengesini etkileyebilecek genlerde ortak allelik varyasyonu.....	16
2.1.3.4. Sendromik obezite.....	16
2.1.3.5. Edinilmiş obezite.....	16
2.1.3.5.1. Kilo alımı ile ilişkili ilaçlar.....	16
2.1.3.5.2. Adenovirüs 36 (AD 36): “obezite virüsü”	17
2.1.3.5.3. Çevresel Faktörler	17
2.1.3.5.4. Fiziksel aktivite ve sedanter hayat.....	18
2.1.3.6. Epigenetik	19
2.1.4. Obezitenin Komplikasyonları	20
2.1.5. Obezite Tedavisi	22
2.1.5.1. Diyet.....	23
2.1.5.2. Egzersiz	24
2.1.5.3. Davranış değişikliği	24
2.1.5.4. İlaçlar.....	25
2.1.5.4.1. Anoreksijenik ajanlar.....	25
2.1.5.4.2. Gastrointestinal lipaz inhibisyonu	26
2.1.5.4.3. İnsülin sekresyonunu veya direncini değiştiren tedaviler	27
2.1.5.4.4. Leptin.....	28
2.1.5.4.5. Bariatrik cerrahi.....	28
2.2. Metabolik Sendrom.....	29
2.2.1. Tarihçe	29
2.2.2. Patofizyoloji	30
2.2.3. Tanım	31
2.2.4. Prevalans	35
2.2.5. Risk faktörleri.....	36
2.2.6. Komorbiditeler	37
2.2.7. Tedavi.....	38
2.3. Pentraksin (PTX).....	39

2.3.1. Çocuklarda MetS ve Pentraksin -3 seviyeleri	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA	63
6. KISITLILIKLAR	71
7. SONUÇLAR	72
8. KAYNAKÇA.....	73
9. EKLER.....	104
Ek 1: Etik Kurul Onayı	104

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
AAP	Amerikan Pediyatri Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	Hastalık Kontrol Merkezi
COSI-TUR	Childhood Obesity Surveillance Initiative (Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi)-Türkiye
CRP	C-reaktif protei
ÇDED	Çok Düşük Enerjili Diyet
DKB	Diastolik kan basıncı
DSÖ/WHO (World Health Organization)	Dünya Sağlık Örgütü
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IDF(International Diabetes Foundation)	Uluslararası Diyabet Derneği
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MetS	Metabolik Sendrom
NAYK	Non Alkolik Yağlı Karaciğer
NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III)	Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Uzman Paneli, Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli
NHANNES (National Health and Nutrition Examination Survey)	Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi
OM+	Obez ve MetS olanlar
OM-	Obez ama MetS olmayanlar
OUA	Obstrüktif Uyku Apnesi
PTX-3	Pentraksin-3
SKB	Sistolik kan basıncı
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör alfa
TG	Trigliserit
T2DM	Tip2 Diyabetes Mellitus
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Obezitenin değerlendirilmesinde indirekt metotlar	4
2	Neyzi ve ark. Türk Çocuklarında VKİ persantil değerleri (kg/m ²)	5
3	Obezite ilişkili Genetik Sendromlar	17
4	Çocukta farklı araştırmacılar tarafından yapılan MetS kriterleri	32
5	NCEP/ATPIII'e göre MetS kriterleri	33
6	Çocuklara göre modifiye edilmiş MetS DSÖ kriterleri	33
7	IDF'ye göre MetS kriterleri	34
8	Karşılaştırmalı MetS tanı kriterleri	35
9	Yaş, cinsiyet ve gruplar arası farklılıklar	49
10	Grupların antropometik özelliklerin karşılaştırılması*	50
11	Grupların puberte durumları	51
12	Gruplar arası kan basıncı değerlerinin ve persentillerinin karşılaştırılması	51
13	Grupların laboratuvar değerleri karşılaştırılması	52
14	Gruplara göre karaciğer yağlanma evrelerinin karşılaştırılması	53
15	Gruplara göre çeşitli metabolik sendrom kriterlerini sağlayan kişi sayısı	54
16	Grupların Modifiye DSÖ Ölçütlerinin karşılaştırılması	55
17	Gruplar arası soygeçmiş bilgilerinin karşılaştırılması	56
18	Gruplara göre yaşam şeklinin karşılaştırılması	57
19	Grupların Beslenme Alışkanlıklarına Göre Karşılaştırılması	58
20	Pentraksin gruplarına göre metabolik sendrom ölçütlerinin karşılaştırılması*	60

21	PTX-3 seviyelerinin metabolik sendrom kriterleri ile karşılaştırılması*	61
22	PTX-3 gruplarına göre karaciğer yağlanma oranları	61
23	Yüksek ve düşük PTX 3 gruplarının modifiye DSÖ MetS ölçütlerinin varlığına göre karşılaştırılması	61



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Erkek çocuklar için CDC'ye göre 2-19 yaş arası VKİ persantil eğrisi	7
2	Kız çocuklar için CDC'ye göre 2-19 yaş arası VKİ persantil eğrisi	8
3	Farklı Kriterlere Göre Çalışma populasyonunda MetS Sıklık Oranları	54
4	PTX-3'ün MetS'i predikte edebilme değerinin belirlenmesi için ROC analizi	59
5	PTX-3 gruplarına göre modifiye DSÖ, IDF ve NCEP/ATPIII Mets kriterlerinin karşılaştırılması	62

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere fazla kilolu ve obez çocukların prevalansı son yıllarda artmaktadır. Bunun sonucu olarak, geçmiş yıllarda obezite ile ilişkili hastalıklar çok az görülmekteyken, son 10 yıldır, uyku apne sendromu, non alkolik yağlı karaciğer (NAYK), ve tip 2 diyabet mellitus (T2DM) gibi hastalıklar pediatrik populasyonda daha sık olarak görülmeye başlamıştır (1-4). Ayrıca erişkin kilosu normal olsa bile, çocukluk çağında obezitesi olan hastaların, erişkin dönem sağlığında ciddi etkilere sebep olduğu iddia edilmiştir (5).

Obezitede C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi moleküllerin artması sonucu düşük dereceli kronik sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olduğu düşünülmektedir (6,7). Buna ek olarak, adipoz doku etrafında, nötrofil ve makrofajların da birikmesi inflamatuvar yanıtı katkıda bulunur (8-10). Ortaya çıkan kronik inflamatuvar durumun, insulin resistansı ve T2DM gibi metabolik disfonksiyonların ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülmektedir. (11,12).

Pentraksin ailesinin bir üyesi olan pentraksin-3 (PTX-3) akut faz proteini olarak pro-inflamatuvar yollarda rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca kısa pentraksinler olarak kabul edilen CRP ve Serum amiloid P (SAP) komponentine yapısal benzerlik göstermektedir (13,14). PTX-3 inflamasyon bölgesinden dendritik hücreler, makrofaj, nötrofil, fibroblast, endotel hücreler ve renal hücreler gibi birçok farklı hücreden salgınmaktadır (15,16). CRP sadece karaciğerden sentezlenir ve inflamasyon dışı diğer durumlarda da kana salınır. PTX-3 ise inflamasyon alanından sentezlenip salınır ve endotele bağlanır. Bu yüzden PTX-3'ün, inflamatuvar reaksiyonun daha spesifik bir gösterge olduğunu düşünülmektedir (17). Yağ dokusu sadece yağ birikimi için pasif bir depolama alanı değil, ayrıca antienflamatuvar ve proenflamatuvar proteinlerin üretimine katkıda bulunan bir endokrin organdır (18). Yağ dokusundan salınan TNF-a ve IL 6'nın PTX-3 mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (19).

Obezitede PTX-3 seviyelerinin artıp artmadığı konusunda farklı çalışmalar bulunmaktadır. Yağlanmanın dolaşımdaki PTX-3 seviyeleri ile ilişkisini inceleyen birkaç çalışmada pozitif korelasyon varken (20,21), diğer çalışmalar negatif

korelasyonu göstermiştir (7, 22-25). Moleküler bazda, obezite ile birlikte yağ dokusundan proinflamatuvar sitokin olan interlökin beta (IL-1 β) ve TNF- α üzerinden PTX-3 ekspresyonunun artabileceği ifade edilmiştir (22,26). Fakat bazı çalışmalarda ise obezite hastalarında farklı yollar üzerinden serum PTX-3 disregüasyonu sonucu PTX-3 seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (27,28).

Son yıllarda obezite ve kardiyovasküler riskleriyle PTX-3'ün ilişkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmaların çoğunluğu erişkin çağda yapılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çocukluk dönemiyle ilgili kısıtlı çalışma mevcuttur (29,30). Obezite ve metabolik sendrom çocuklarda erişkin dönemlerinde de kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu nedenle PTX-3 seviyelerinin metabolik sendromu karakterize eden kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. Çocuk-adolesan obezlerde ve sağlıklı kontrollerde bu çalışmayı planlayarak, serum PTX-3 seviyeleri ile obezite ve MetS arasında ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Obeziteye Genel Bakış

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen enerji metabolizması bozukluğudur. DSÖ obeziteyi, sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlamıştır (31).

Çocuklarda, büyüme hem kilo hem de boy artışı şeklinde sonuçlanır (32). Bu nedenle, yaşa ve cinsiyete özgü aşırı kilo ve obezite limitleri belirlenmektedir (33). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) klinisyenler büyüme ve gelişmenin izlenmesi için Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezlerinin (CDC) persantil limit değerlerini kullanmaktadır (34). Bu limitlere göre VKİ, yaş ve cinsiyete göre 85-95 persantil arasında olan çocuklar aşırı kilolu, $VKİ \geq 95$ persantil olanlar ise obez olarak belirtilmektedir. Ancak VKİ yüzde yüz güvenilir bir kriter olarak kabul edilemez. VKİ ile total vücut ağırlığı değerlendirildiği için, kas yoğunluğu fazla, yağa göre fazla kas kütlesine sahip olan ve egzersiz aktivitesi yüksek insanlarda yanlış olarak yüksek çıkabilmektedir (35). Bununla birlikte ergenlikte hormonal değişikliklerle beraber vücut yağ dağılımı da değişmektedir. Ergenlikte, kadın cinsiyette kilo ile birlikte vücut yağı artarken, erkek cinsiyette kas kütlesinde artış gözlenmektedir. Böylelikle VKİ, ergenlik sonrası erkekleri; kızlara oranla daha yüksek oranda yanlış fazla kilolu ya da obez olarak sınıflandırabilir (36).

2.1.1.1. Obezitenin indirekt değerlendirilme yöntemleri

Obezitenin tanısında kullanılan indirekt yöntemler vücut ağırlığının ve vücuttaki yağ miktarının ölçülmesine dayanan metotlardır (35,36). En çok tercih edilen indirekt metotlar boya göre ağırlık, VKİ, cilt kıvrım kalınlığı ve kol çevresidir (Tablo 1) (39,40).

Tablo 1: Obezitenin değerlendirilmesinde indirekt metotlar

İndirekt metotlar	Fazla kilolu	Obez
Triseps cilt kıvrım kalınlığı (mm)	85-95p	≥95p
VKİ (kg/m ²)	85-95p	≥95p
Rölatif ağırlık (%)	110-120	≥120

2.1.1.1.1. Rölatif ağırlık

Ölçülen kilonun aynı boydaki sağlıklı bir çocuğun kilosu ile karşılaştırılmasıdır. Boya göre kilonun saptanması için her ülkenin kendi persantil eğrileri kullanılır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenen boy ve kilo değerleri içeren tablolar kullanılarak çocuğun boy yaşına uygun kilosu bulunur. Boyunun 50 persantil olduğu yaşın, 50 persantil kilosu o çocuk için ideal kilosudur. Çocuğun ideal kilosunun ölçülen kilosuna oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplanır. Rölatif ağırlığın %120'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir (Rölatif ağırlık= Hastanın kilosu x 100 / Aynı boydaki normal çocuğun kilosu).

2.1.1.1.2. Vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksi, obezite değerlendirilmesinde kullanılan en pratik yöntemlerden biridir. VKİ, çocuğun kilosunun kilogram parametresinde, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile bulunur. Diğer parametrelerde olduğu gibi VKİ de her ülkenin yaşa göre boy ve kilo persantillerinden etkilenir. Vücut yağ oranını ve kas kütlesini belirleyemediği için metabolik komplikasyonları belirlemede yetersiz kalsa da altın standart olarak kullanılmaktadır. VKİ'ye göre obezite tanımlamaları DSÖ, CDC ve Uluslararası Obezite Çalışma Grubu (IOTF)'ye göre değişkenlik göstermektedir ($VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$). Türkiye'de ise Neyzi ve ark., 0-18 yaş grubu çocuk ve adolesan için VKİ değerlerini referans değerleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (41).

2.1.1.1.2.1. CDC'ye göre obezite

Aşırı kilo, aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ve gençler için % 85- 95 persantil VKİ olarak tanımlanır. Obezite, aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ve gençler için %95 persentilde veya daha yüksek bir VKİ olarak tanımlanır (42). CDC, VKİ persantil eğrilerini 2-20 yaş arasındaki çocuklar ve adölesanlar için belirlemiştir. Şekil 1ve 2'de CDC'ye göre VKİ persantil eğrileri gösterilmiştir.

2.1.1.1.2.2. Uluslararası Obezite Çalışma Grubuna göre obezite

Uluslararası Obezite Çalışma Grubu, 2-18 yaş arası çocuklar ve ergenler arasında aşırı kilo ve obezite sınıflandırması için, cinsiyet ve yaşa özgü VKİ değerleri için üst limitleri uluslararası referans olarak belirlemiştir. Çocuklarda ve ergenlerde aşırı kilo ve obezite teşhisi için önerilen bu VKİ değerleri, Brezilya, İngiltere, Hong Kong, Hollanda, Singapur ve ABD de dahil olmak üzere altı ülkeden gelen büyük veri setlerine dayanmaktadır (43). IOTF, çocuklarda cinsiyet ayrımı yapılmaksızın erişkinlerdeki fazla kilolu (25 kg/m^2) ve obeziteye (30 kg/m^2) karşılık gelen VKİ değerleri belirlemiştir. Bu limitlerin üzerindeki VKİ değerleri fazla kilo ve obeziteyi tanımlar (43,44).

Tablo 2: Neyzi ve ark. Türk Çocuklarında VKİ persantil değerleri (kg/m^2)

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

2.1.1.1.2.3. DSÖ'ye göre obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. DSÖ, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine ($VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$) dayanarak yapmaktadır. Buna göre; Fazla kiloluluk: $VKİ = 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ ve Obezite= $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda ise 0-5 yaş arası fazla kiloluluk DSÖ'nün yayınladığı çocuklar için büyüme standartları eğrisi medianında VKİ'nin 2 standart sapmadan fazla, obezite ise 3 standart sapma fazla olmasıdır. Daha büyük 5-19 yaş çocuklar için ise fazla kiloluluk +1 standart sapma, obezite +2 standart sapma fazla olmasıdır (26).

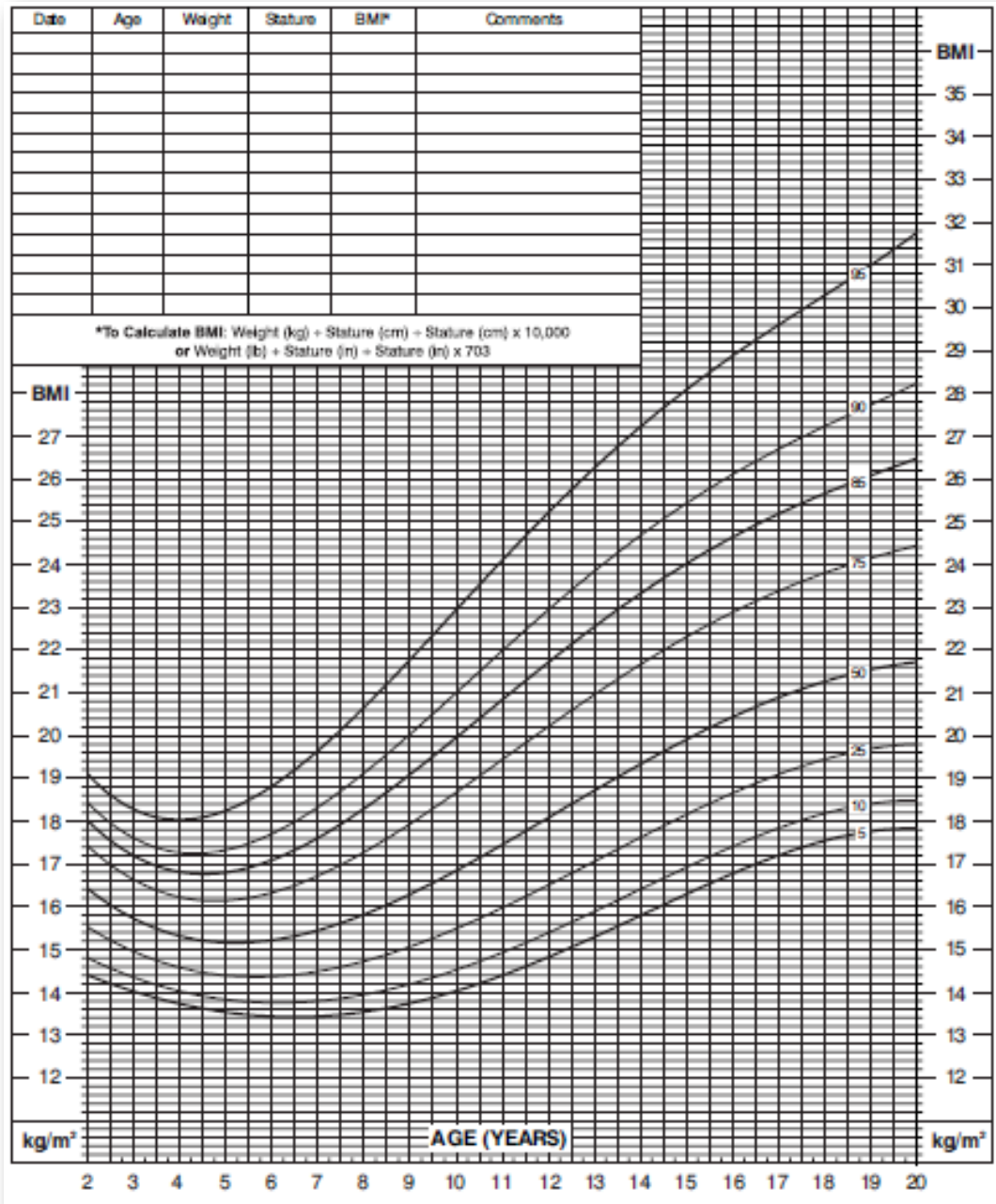
2.1.1.1.3. Deri kıvrım kalınlığı

Ölçüm 'Kaliper' adı verilen özel cihazlarla yapılır. En yaygın kullanılan cihazlar "Harpender ve Lange" adı verilen kaliperlerdir. Ölçümler triceps, biceps, subskapuler abdominal, suprailiak, uyluk ve bacadan yapılabilir ve "milimetre" olarak değerlendirilir. En sık triceps deri kıvrım kalınlığının ölçümü kullanılır ancak bu yöntemin eğitimli ve tecrübeli antropometristler tarafından yapılmasının gerektiği ve aşırı obez çocuklarda hatalı ölçümler yapılabilmesi nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır (45).

2.1.1.1.4. Bel çevresi

Yakın zamanlarda, bel çevresi veya bel-boy oranı gibi VKİ'ne antropometrik alternatifler üzerinde durulmuştur. Birçok çalışma, vücut yağ dağılımının risk faktörleri, hastalıklar ve mortalite için VKİ' den daha güçlü bir uyarıcı olduğunu bildirmiştir. Özellikle artan visceral veya abdominal yağ dokusunun metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski ve çeşitli kronik hastalıklarla daha güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, abdominal yağdaki bireysel farklılıklara daha duyarlı olan ölçümler, obezite ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamak için VKİ'den daha yararlı olabilir (46). Bel çevresi, karın yağ dokusunun uygun bir ölçüsüdür. Boy uzunluğu ile ilgisi yoktur. Bel çevresi VKİ ve toplam vücut yağı ile yakından ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (47). Türkiye'de Hatipoğlu ve ark. Kayseri'de

4770 sağlıklı çocukta yaptığı bel ölçümleri ile 0-6 ve 7-17 yaş arasındaki çocuklarda Türkiye'deki ilk bel çevresi persantil çalışmasını yapmışlardır (48).



Şekil 1: Erkek çocuklar için CDC'ye göre 2-19 yaş arası VKİ persantil eğrisi

2.1.1.2. Obezitenin direkt değerlendirme yöntemleri

Vücut kompozisyonundaki direkt değerlendirme methodlarının çoğu kullanım zorluğu ve pahalı olması nedeniyle çocuklarda kullanılmaz. Bunlar arasında kadavrada kimyasal analiz, vücut potasyumunun lm ile yağsız kitle lm, toplam vücut suyunun izotop ile saptanması, toplam vücut suyunun ölçülmesi, ultrasonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi, toplam vücut elektriksel geçirgenliği, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonanstır (49).

2.1.1.2.1. Biyometrik impedans

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, vücut kompozisyonunun saptanmasında biyo-impedans analizinin antropometriden daha kesin veriler elde ettiğini doğrulamıştır (50). Bu teknik, vücuda alternatif bir elektrik akımı verilmesi ve vücudun akım akışına karşı mukavemeti (direnç) lmekten oluşur. Geleneksel biyometrik impedans, total vücut suyu, yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesini tahmin etmek için tahmin denklemlerinin kullanılmasını gerektirir. Yağ kitlesinin tahmininin kesinliği büyük ölçüde kullanılan tahmine dayalı modelin uygunluğuna bağlıdır (51). Biyometrik impadansın geleneksel yorumu, çocuklarda, esas olarak tekniğin prensiplerinden kaynaklanan belirli sınırlamalara sahiptir. ocuk popülasyonlarında, doku hidrasyon yüzdesinin ve vücut oranlarının büyüme ve gelişme ile değiştiğine dikkat edilmelidir.

2.1.1.2.2. DEXA (Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi)

Non-invazif karakteri ve iyonize radyasyon dozunun düşük olması nedeniyle, ocuk ve yetişkinlerde tekrarlanan rutin kullanım için güvenli bir şekilde kullanılabilir (52). DEXA vücut kompozisyonu ölçüm doğruluğu bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile karşılaştırıldığında gündelik uygulamada hala mümkün bir yaklaşım olarak benimsenir. Doğru vücut bileşimi değerlendirmek için VKİ veya bel çevresinden daha üstün bir şekilde DEXA kullanmanın avantajı vurgulanmaktadır. Tarama, ocukların uygun talimatlarla üç ila dört dakika hareketsiz kalmasını gerektirse de, 10-11 yaş sonrası hastaların işbirliği oranının yüksek olması nedeniyle, bu test büyük çocuklarda kaliteli görüntüleme ve analizlerle sonuçlanabilir.

2.1.1.2.3. BOD-POD

BOD-POD, yetişkinlerde ve çocuklarda vücut kompozisyonunu (yağ ve yağsız kütle) belirlemek için tüm vücut dansitometrik prensiplerini kullanan dünyanın tek hava yerleşimli pletismografi sistemidir. Tam bir test yaklaşık 5 dakika gerektirir ve son derece hassas, güvenli, rahat ve hızlı test sonuçları sağlar. Bu nedenle BOD-POD, vücut kompozisyonu değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilir. BOD-POD, çocuklar (Pediatrik Option™ ile 2 ila 6 yaş arası küçük çocuklar), yaşlılar, engelliler ve 200 kg'dan ağır kişiler gibi özel popülasyonların vücut kompozisyonunu değerlendirmek için idealdir. Aynı zamanda tamamen noninvazivdir, bu da özellikle vücut kompozisyonunun ve zaman içindeki metabolik değişikliklerin sık, lineer izlenmesi için uygun olmasını sağlar (53).

2.1.2. Obezite Prevelansı

Obezite sıklığındaki artış, bir epidemi olarak tanımlanabilecek düzeyde ciddi bir artıştır. DSÖ'nün 1999 yılında yayınladığı verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %25'inin normal kilolu ancak obeziteye aday, %25'inin fazla kilolu, %15'inin obez, %10'nun ise morbid obez olduğu görülmüştür (54). DSÖ verilerine göre 2016'da 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergen aşırı kilolu veya obezdir. Bu prevelans daha önce 1975 yılında 5-19 yaş arası çocuklar ve ergenler arasında sadece %4 iken, 2016'da % 18'in üzerine dramatik bir şekilde yükselmiştir (55). 2018'de DSÖ'nun yaptığı nutrisyon bildirisinde, 5 yaşın altındaki tahmini 40 milyon çocuğun aşırı kilolu veya obez olduğu; hatta bir zamanlar yüksek gelirli bir ülke sorunu olarak görülen obezite ve aşırı kilo sıklığının; artık düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle kentsel ortamlarda arttığı belirtilmiştir (56). Afrika'da, 5 yaşın altındaki fazla kilolu çocuk sayısı 2000 yılından bu yana yaklaşık %50 artmış olduğu görülmüştür. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'in 2005-2008 yılları arasında yaptığı bir araştırmada 2-19 yaş arası çocuklar ve ergenler için obezite prevalansı % 18,5'dir ve obezitenin yaklaşık 13,7 milyon çocuk ve ergeni etkilediği görülmüştür (57). Obezite prevalansı 2-5 yaş grubunda % 13,9, 6-11 yaş grubunda % 18,4 ve 12-19 yaş grubunda % 20,6 olarak bulunmuştur.

Çocukluk çağı obezitesi de bazı popülasyonlar arasında daha yaygındır. Özellikle Hispanikler (% 25,8) ve İspanyol olmayan siyahlar (% 22,0) İspanyol olmayan beyazlardan (% 14,1) daha yüksek obezite prevalansına sahiptir. İspanyol olmayan Asyalılar (% 11,0), İspanyol olmayan siyahlardan ve Hispaniklerden daha düşük obezite prevalansına sahiptir (58). Okul Çağı Çocuklarında Sağlık Davranışı Araştırması (Health Behaviour in School Aged Children Survey) 2009-2010 raporunda ise 11 yaş grubunda kızların %7'si, erkeklerin % 16'sı, 13 yaş grubunda kızların % 10, erkeklerin %18'i ve 15 yaş grubunda ise kızların % 6, erkeklerin % 17'sinin fazla kilolu veya obez olduğu belirlenmiştir (59).

Türkiye'de obezite prevalansı ile ilgili geniş çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizin ev sahipliğinde imzalanan 2006 İstanbul Şartı'nda, çocuklarda obezitenin önlenmesi için çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bunun üzerine, Türkiye'yi temsil eden 67 ilde, 216 okulda (163 kentsel, 53 kırsal), 2. sınıflarda, 5100 öğrenciye ulaşılarak COSI TUR-2013 Araştırması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ilköğretim 2.sınıfların %14.2 fazla kilolu, %8.3 obez olarak olduğu saptanmıştır. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması 2013 verilerine göre ise beş yaş altı çocuklarda fazla kilolu/şişman oranı (boya göre ağırlık 2 standart sapmanın üstü) %10,9'dur (60). COSI-TUR 2016 araştırmasının sonuçlarına göre; ilköğretim 2. Sınıf öğrencilerinin %9,9'u şişman, %14,6'sı fazla kilolu, %1,5'i zayıf, %74 normal kiloda olduğu belirlenmiştir (61).

İl bazındaki farklılıkların, bölgesel beslenme alışkanlığına, çalışmanın yapıldığı yerin kültür düzeyine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir (62). Denizli ilinde Semiz ve ark.(63) 2008 yılında 6-15 yaş arası olguların, %1,4'ünde (9 erkek, 3 kız) obezite, %11.6'sında (51 erkek, 48 kız) fazla kilo tespit edilmiştir. Savaşan ve ark.(64) 2015 yılında Ankara Yenimahalle'de yaptığı bir çalışmada, VKİ değerlerine göre çocukların %11.1'i kilolu ve %7.5'i obez olarak saptanmış olup obezite prevalansı erkeklerin altıncı yaşında (%14,8), kızların ise sekizinci yaşında (%11.9) en fazla olduğu görülmüştür. 2018 yılında Düzce'de ortaokul 2. sınıf öğrencilerine yapılan bir çalışmada ise obezite sıklığının %10,2 olduğu belirlenmiştir (65).

2.1.3. Obezite Risk Faktörleri ve Etiyolojisi

Obezite genetik ve genetik olmayan faktörlerden etkilenen kompleks çok faktörlü metabolik bir hastalıktır. Kilo alımındaki artışın, enerji alımı ve verimi arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı kabul edilmektedir. Pozitif enerji dengesindeki artış, sedanter yaşam tarzı ve diyet alım tercihleri ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, bir bireyin genetik geçmişinin obezite riskini belirlemede önemli olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (66).

2.1.3.1. Obezite ile ilişkili endokrin bozuklukları

2.1.3.1.1. Hipotiroidi

Hipotiroidizm hafif bir kilo artışı ile ilişkilidir ve yaklaşık VKİ’nde %1-2 kadar kilo artışına sebep olur (67). Hipotiroidizmi olanlarda kazanılan ağırlığın çoğu TG yerine, sıvı retansiyonu olarak görünmektedir (68). Hipotiroidizmin, potansiyel olarak enerji dengesini; alınan kalorilerin depolanmasına yöneltebileceği düşünülmektedir. Hipotiroidizm; çocuklarda genellikle boy uzama hızını yavaşlattığından , kilo 95. persentili aşmasa bile bu çocukların VKİ’si yüksek olabilir. Hem serum tiroid stimule edici hormon hem de serbest T4 konsantrasyonlarının ölçümü, hipotiroidizm olasılığı açısından değerlendirilmelidir. Hipotiroidizm tedavisi gören çocuklarda kilo yanıtı ile ilgili çok az veri mevcuttur, ancak bu çocukların tedavisi sırasında hızlanan lineer büyümenin VKİ’de azalmaya yol açtığı görülmektedir (69).

2.1.3.1.2. Büyüme hormonu (BH) eksikliği

Gerçek endokrinopatisi olmayan obez çocuklarda, 24 saatlik BH salgısı, gece boyunca olan BH pikleri ve çeşitli farmakolojik uyarılara BH yanıtına bağlı olarak, total olarak azalır. Bu nedenle, obez çocuklarda BH provokatif test sonuçlarının yorumlanması zor olabilir (70). Büyüme hızı normal veya normalin biraz üzerindedir. Insulin growth faktor-1(IGF-1) konsantrasyonu obezitede hafifçe azalır. Hem büyüme hızı hem de IGF-1 gerçek BH eksikliğinde azalır. Vücut ağırlığında sürekli artışa eşlik eden azalan lineer büyüme, BH eksikliğin dikkate alınmasını akla getirmelidir (71,72).

BH, protein sentezini uyarma ve yağsız kütleyi artırma yeteneğine ek olarak, adiposit lipolizini de uyarır. BH eksikliği bu nedenle yağsız kütlenin yanı sıra

özellikle merkezi bir dağılımda yağ kütlelerinin artmasına neden olur (73,74). BH eksikliği olan yetişkinlerin MetS geliştirme olasılığı daha yüksektir. BH eksikliği olan çocuklarda, BH tedavisinin başlamasından 6 hafta sonra vücut kompozisyonunda olumlu gelişmeler tespit edilebilir (75).

2.1.3.1.3. Cushing sendromu

Yetişkinlerde Cushing Sendromu, santral obeziteye neden olurken, çocuklarda daha genel yağ artışına neden olabilir. Fazla glukokortikoid üretimi; artan glukoneogenez, insülin direnci, lipolizin inhibisyonu ve lipogenezin uyarılmasına yol açar (75). Çocuklarda Cushing sendromunun prevalansı oldukça düşüktür; 1.000.000'da 1 çocuğa endojen hiperkortizolizm teşhisi konur. Hiperkortizolizme bağlı obezite, belirgin şekilde boy artış hızında azalma ile ilişkilidir (76).

2.1.3.1.4. İnsülinoma

İnsülinomalar çocuklarda daha nadirdir ve insidansı tüm popülasyonda yılda 5.000.000 kişi başına 4'tür. %10'undan azı 20 yaşından önce ortaya çıkar (77). Yüksek insülin üretimi, düşük kan şekere karşı koymak için gıda alımının artmasına neden olur ve bu nedenle obeziteye neden olur (78).

2.1.3.2. Kilo Alımı İlişkili Hipotalamusun Yapısal Bozuklukları

Hipotalamik obezite, hipotalamus hasarları veya konjenital malformasyondan sonra ortaya çıkabilir. Ventromedial hipotalamik nukleus, arkuat nukleus, paraventriküler nukleus, dorsomedial nukleus ve lateral hipotalamik alan iştah ve enerji harcamalarının kontrolünde yer alır. Bu alanlar, Nöropeptit Y gibi oreksijenik peptitler ve melanokortinler gibi anoreksijenik peptitler dahil olmak üzere iştah regülasyonunda yer alan birkaç nöropeptit üretir: Glukagon benzeri peptit-1, grelin, insülin ve leptin (79).

Bu peptitler kan beyin bariyerini geçer ve iştahı düzenlemek için hipotalamustaki reseptörlerine bağlanır. Hipotalamik gelişimsel faktör Sim1'in fonksiyon kaybının, farelerde obeziteye yol açtığı görülmüştür. Sim 'in bir kopyasını inaktive eden kromozomal delesyonların, obezite ile ilişkili Sim1'deki nokta mutasyonları yaygın olmamasına rağmen, insanlarda obezite ile ilişkili olduğu

bulunmuştur (80). Obezite, cerrahi olarak kraniyofarenjiyom tedavisi gören çocukların yaklaşık % 50 oranında görülür (81).

2.1.3.3. Obezite genetiği

2.1.3.3.1. Leptin sinyal yolu genleri

Obezite bilimindeki son 15 yıldaki önemli ilerlemelerden biri leptin sinyal yolunun aydınlatılması olmuştur. Bu genleri etkileyen inaktive edici mutasyonlar, şiddetli, erken başlangıçlı obezitenin % 3-4'ünü oluşturabilir.

2.1.3.3.1.1. Leptin

Leptin, yağ dokuları tarafından üretilir ve arkuat nükleustaki ve beyin başka yerlerindeki leptin reseptörlerine bağlanır. Leptin konsantrasyonları artan yağ kütlesi ile artar. Lipodistrofi sendromları ve anoreksiya nervoza hastalığına sahip olanlar gibi düşük yağ kütlesine sahip bireylerin dolaşımında düşük leptin konsantrasyonları vardır (82). Leptin geninin her iki allelini etkileyen inaktive edici mutasyonlar, aşırı gıda alımı ve çok düşük (<5 ng/mL) serum leptin konsantrasyonları bağlamında ciddi, erken başlangıçlı obezite ile sonuçlanır (83). Heterozigot leptin eksikliği, yağ kütlesi ile orantılı olarak biraz daha düşük leptin konsantrasyonları dışında hiçbir bulgu göstermeyebilir. Leptin reseptör geninin her iki alelinin inaktive edici mutasyonları olan bireylerde, cinsel gelişimdeki gecikmenin yanı sıra santral hipotiroidizm ve aşırı kortizol artışı da olabilir ancak heterozigotların normal bir fenotipi olduğu görülür (84).

2.1.3.3.2. Proopiomelanokortin (POMC)

Bazı leptine cevap veren hipotalamik nöronlarda leptin, adreno kortikotrofik hormon (ACTH), alfa, beta ve gama melanosit uyarıcı hormon (MSH), beta-lipoprotein ve beta-endorfinin öncüsü olan POMC üretimini uyarır. Birkaç pediyatrik hastada POMC'yi parçalayan bir enzim olan prohormon konvertaz 1 (PK1) mutasyonları da bulunmuştur. PK1 çok sayıda hormonun işlenmesinde rol oynar, bu nedenle PK1 eksikliği sadece obezite ve ACTH eksikliği ile değil, aynı zamanda postprandiyal hipoglisemi (pro-insülinin yetersiz yarılması), hipogonadotropik hipogonadizm ve ince bağırsak malabsorpsiyonu ile de ortaya çıkar (85,86).

2.1.3.3.3. Melanokortin reseptörleri

Alfa-MSH, MK3R ve MK4R'ye bağlanarak kilo regülasyonu üzerine etki eder (85). MK3R, beslenme verimliliğini etkilerken, MK4R çoğunlukla iştah regülasyonunda rol oynar. İnsanlarda heterozigot ve homozigot MK4R mutasyonları obezite, hiperfaji, hiperinsülinizm ve çocukluk döneminde artan lineer büyümeye neden olur. MK4R inaktive edici mutasyonları şiddetli, erken başlangıçlı obezitenin en yaygın bilinen nedenidir. Bazı veriler, özellikle Afro-Amerikan çocuklarda vücut ağırlığının düzenlenmesi için MK3R'deki polimorfizmlerin rolünü desteklemektedir (87,88).

2.1.3.3.4. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)

Beyin kaynaklı natriüretik faktörün leptin sinyal yolunda MK4R'den ters yönde çalıştığına inanılmaktadır (89). BDNF için haploinsüfitenin, heterozigot bitişik 11p gen delesyonlarından kaynaklanan WAGR sendromlu hastalarda pediatrik başlangıçlı obezitenin nedeni olduğu ileri sürülmüştür (90).

2.1.3.3.5. Albright'ın Herediter Osteodistrofisi (AHO)

Albright'ın herediter osteodistrofisi, her ikisi de Gs alfa protein kompleksindeki etkisizleştirmenin bir sonucu olan Psödohipoparatiroidizm la (PHP1a) ve Psödopseudohipoparatiroidizm (PPHP) 'de bulunan kısa boy ve obezite fenotipini tanımlar. PHP1a anneden türetilen mutasyonların sonucudur, PPHP ise babadan türetilen gen anormalliklerinden kaynaklanır (91). PHP1a ayrıca Gs alfa ekspresyonunun babadan alınan genlerden etkilendiği dokularda Gs alfa alt birimi yoluyla yetersiz sinyal iletiminden kaynaklanan endokrinopatilerle de ilişkilidir (92). PPHP'nin genel fenotiplerinde bu tür ilişkili endokrin bozuklukları yoktur, ancak obezite daha az şiddetli olmasına rağmen, AHO fenotipi ile bu ilişki hala mevcuttur. PHP1a'daki obezite, leptin yolunda bulunan Gs alfa bağlı reseptördeki Gs alfa alt birimi yoluyla azalmış sinyalleşme ile ilişkili olabilir (93).

2.1.3.3.6. Enerji dengesini etkileyebilecek genlerde ortak allelik varyasyonu

Birçok genin ve kromozomal bölgenin Single Nükleotid Polimorfizmlerinin (SNP) vücut ağırlığı veya vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (94,95). Bu tür SNP'lerin enerji dengesini nasıl değiştirebileceğini açıklayan mekanizmalar genellikle tam olarak anlaşılamamıştır. Binlerce insan genotipini içeren çalışmalarda bile, bu tür SNP'ler vücut ağırlığına ancak popülasyonda nispeten yaygın olduklarında bağlanabilir.

2.1.3.3.6.1. Yağ kütlesi ve Obezite ilişkili Gen (FTO Geni)

Son genom çalışmalarında, FTO gen lokusundaki ortak SNP'lerin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde sürekli olarak daha yüksek vücut kitle indeksi ve yağlanma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (96,97)

2.1.3.3.6.2. Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler (PPAR- γ)

Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler (PPAR), metabolizmayı ve yağ depolanmasını düzenlemeye yardımcı olur ve adipositlerin öncüllerden farklılaşmasına katılır. Fonksiyon mutasyonu; nadir olan, aşırı obezite sendromu ile ilişkilidir (98).

2.1.3.4. Sendromik obezite

Genetik sendromların bir çoğunda obezite komponenti vardır. Ancak bu genetik sendromların tanısı, nadiren sadece obezite düşünülerek konulur. Birlikte gruplandırıldıklarında bile, Tablo 3'de gösterilen bu etiyolojiler, aşırı kilolu çocukların sadece çok küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Tüm bu sendromlar, diğer birçok tıbbi problem ve/veya dismorfik özellik içerir. Bu bozukluklardaki obezitenin kökeni genellikle tam olarak anlaşılamamıştır.

2.1.3.5. Edinilmiş obezite

2.1.3.5.1. Kilo alımı ile ilişkili ilaçlar

İlaçlardan bazıları kilo almaya yol açabilir. İyatrojenik obezite, insülin veya insülin sekretagoları, glukokortikoidler, olanzapin gibi antipsikotikler dahil psikotropik ilaçlar, valproat ve karbamazepin, anti-polipidipin, anti-hiperpoidipin, anti-hipatidin

gibi anti-konvülzifler ve kemoterapötik ajanlar obeziteye neden olan ilaçlar arasındadır (99).

Tablo 3: Obezite İlişkili Genetik Sendromlar

Akondroplazi	Alström Sendrom
Meningomyelose	Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu
Prader Willi Sendromu	Bardet Biedl Sendromu
Psödohipoparatiroidizm 1a	Borjeson-Forssman-Lehmann Sendromu
Simpson-Golabi-Behmel Sendromu	Carpenter sendromu
Smith-Magenis Sendromu	CDG 1a
Sotos Sendromu	Cohen Syndrome
Turner Sendromu	Fragile X
Ulnar-Mammary Schinzel Sendromu	Mehmo Sendromu
Weaver Sendromu	Wilson-Turner Syndrome

2.1.3.5.2. Adenovirüs 36 (AD 36): “obezite virüsü”

Kuş adenovirüsün bir formunun, hem kendiliğinden enfeksiyon hem de aşılama yoluyla enfekte tavuklarda artan yağlanmaya neden olduğu bulunmuştur (100). Bu çalışmanın yayınlanmasından sonra, insan adenovirüs AD36 ile enfeksiyonun vücut ağırlığı üzerindeki sonucu, al yanaklı maymunlar, marmosetler, tavuklar ve farelerde araştırılmıştır (101). Prevalans çalışmaları, AD36'ya karşı antikorları olan insanların da daha yüksek obezite ve daha düşük serum kolesterol ve trigliserit oranlarına sahip olduklarını göstermektedir. İkiz çift çalışmaları da AD36 için seropozitiflik ve daha yüksek VKİ ve vücut yağı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (102).

2.1.3.5.3. Çevresel Faktörler

Sosyokültürel ortam kimlerin obez olacağını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Obeziteye katkıda bulunan sosyal ve çevresel faktörlere ilişkin kanıtlar genellikle çelişkilidir. Obezite prevalansı cinsiyet, ırksal etnik kimlik ve bu özelliklerin her biri arasında karmaşık ilişkiler yaratan sosyoekonomik durum ile önemli ölçüde ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca, yoksulluk, sosyoekonomik

düzensizlik veya yüksek suç oranlarına sahip ortamlarda yaşayan ve düşük sosyal statüde olan bireylerde obezite oranları artmış bulunur. Sosyal statü ve eşitsizliğin hem nesnel hem de öznel ölçütleri, düşük sosyal statüye sahip bireyleri obezite gelişimi için daha fazla riske sokabilecek artan enerji alımı ve düşük enerji harcaması ile ilişkilidir (103). Aşırı kilo ile ilgili değişkenler ebeveyn eğitimi, ekonomisi ve çocuğun uyku süresi ilişkili gibi görünmektedir. Ebeveyn okuryazarlığı düzeyleri, aşırı kilo ve obezitede gözlenen artış için Hindistan'daki en önemli neden olarak görünmektedir (104). Gelişmiş ülkelerde yapılan prospektif çalışmalar ise, düşük ebeveyn eğitim düzeylerinin çocukluk çağı obezitesi için bir risk faktörü olduğunu açıkça göstermiştir (105). Bunun nedeni gelişmekte olan ülkelerde ebeveyn eğitimi ile birlikte malnütrisyonunda azalmanın olması ile açıklanabilir. Gelişmiş ülkelerde, dezavantajlı ekonomik statüye sahip ailelere ait çocukların, düşük ekonomik düzeyleri ve sağlıklı beslenme bilgilerinin azalması nedeniyle, daha yüksek kalorili yiyeceklere ve daha kolay erişilebilen basit karbonhidratlara daha fazla maruz kaldıkları varsayılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde tersine bir eğilim sürmektedir. Artan ekonomi, gelişmiş ülkelerde hem ergenlerde hem de yetişkinlerde fazla kilo ile negatif korelasyon göstermektedir (106). Modernleşme ve kentleşme, çocuklar için, obezite ve ilişkili komplikasyonların gelişmesine neden olabileceği bilinen kalorili zengin gıdalar sunmaktadır. Bu birliktelik, gelişmekte olan bir bölgenin karakteristiği gibi görünmektedir. ABD'de doğan ve Asya ve İspanyol ergenlerde, aynı toplumun göçmen üyelerinden daha yüksek bir obezite prevalansı vardır (107,108).

2.1.3.5.4. Fiziksel aktivite ve sedanter hayat

Sedanter yaşam tarzı çocukların hayatını büyük ölçüde değiştirmiştir. Teknoloji gelişimi ve makinelerin icadıyla birlikte, modern çocukların yaşam tarzı değişmiş ve onları daha yerleşik hale getirmiştir. Sedanter yaşam tarzı sağlıklı değildir, çünkü çocuklar egzersizler ve fiziksel aktiviteler yapamazlar (109). Ülkelerin çoğu daha gelişmiş ve modern eğlence biçimlerini hayata sokmaları ile birlikte çocuklar video oyunları, televizyon ve bilgisayar programları gibi eğlencelerden etkilenmiştir. Bu, tüm günü oturarak ve oyun izlerken geçirdikleri için çocukları daha rahat hale getirir. Gelişmiş makine ve ekipmanların icadı nedeniyle çocukların fiziksel aktivite süreleri kısalmıştır.

Kardiyovasküler ve kas zindeliği, kemik sağılığı, kardiyovasküler ve metabolik sağılık biyobelirteçlerini iyileştirmeye çalışan DSÖ, 5-17 yaş arası çocukların ve gençlerin günde en az 60 dakika orta ile şiddetli fiziksel aktivite yapması gerektiğini önermektedir. 60 dakikadan uzun fiziksel aktivite süreleri ek sağılık yararları sağılayabilir ancak günlük fiziksel aktivitenin çoğı aerobik olmalıdır (110). Bu öneriler, cinsiyet, ırk, etnik köken veya gelir düzeyine bakılmaksızın, belirli tıbbi durumlar aksini belirtmedikçe, 5-17 yaş arası tüm sağılıklı çocuklar için geçerlidir. Mümkün olduğunda, engelli çocuklar ve gençler de bu önerileri karşılamalıdır. Bununla birlikte, engellilikleri göz önünde bulundurularak kendilerine uygun fiziksel aktivite türlerini ve miktarlarını anlamak için sağılık uzmanlarıyla birlikte çalışmalıdırlar (111).

2.1.3.6. Epigenetik

Bazı insanların çevresel koşullara farklı tepkisi, sadece genetik varyasyonun bir sonucu olabilir, ancak hastalık riski ile ilgili genetik ifadenin gelişim sırasında çevre tarafından değiştirilebileceğine dair artan bir kabul vardır (112,113). Epigenetik değişiklikler olarak adlandırılan bu değişiklikler arasında, metilasyon ve belirli genlerin kopyalanma olasılığını değiştiren histon proteinlerinde değişiklikler yer alır. Epigenetik değişiklikler genellikle doğum öncesi gelişim veya erken doğum sonrası dönemde ortaya çıkar. Güçlü kanıtlar anne beslenmesinin epigenetik değişikliklere yol açan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Maternal beslenme, metilasyonu etkileyen folat, metionin ve B12 vitamini gibi hamilelikte tüketilen vitamin düzeylerini içerir (113). Doğum öncesi gelişim sırasında beslenme yetersizliğinin, yağlı diyetin doğum sonrası tüketimine yol açtığı ileri sürülmüştür (114). En önemli faktörlerden biri gebelik sırasında glisemik durumdur. Hiperglisemi, bebeklerin doğum ağırlığını açıkça etkiler, ancak vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin ötesinde, daha sonra insülin direnci ve obezite gelişimi riskini artırabilir. Hamilelik sırasında gelişen hipotalamusa ulaşan beslenme sinyalleri, bu nöronların doğum sonrası benzer sinyallere karşı duyarlılığını etkileyebilir (115). Yenidoğan döneminde bebek beslenmesi potansiyel olarak gelecekteki obezite ve komplikasyon riskini de etkileyebilir. Bazı çalışmalar uzun süreli emzirmeden sonra obeziteye karşı koruma göstermiş olsa da, diğerleri bu bulguları doğrulamamıştır (116).

2.1.4. Obezitenin Komplikasyonları

Çocuklarda obezite doğru yönetilmediğinde ciddi fizyolojik ve psikososyal komplikasyonlara neden olma potansiyeline sahiptir. (117) Fizyolojik komplikasyonlar kardiyovasküler, endokrin, gastrointestinal, kas-iskelet, sinir ve solunum sistem bozukluklarını içerir.

Yetişkin obezitesine yol açan çocukluk obezitesindeki artışın bir sonucu olarak koroner kalp hastalığı (KKH) prevalansının 2035'e kadar % 5 ile % 16 arasında artacağı tahmin edilmektedir (118). Aşırı yağlanma ile birlikte obezitede artmış kan hacmi artan kalp debisine neden olur. Bu yüzden obezite kardiyomiyopatiye neden olabilir. Çocukluk çağı obezitesinin en sık görülen kardiyak komorbiditelerinden ikisi dislipidemi ve hipertansiyondur. 1999-2006 yılları arasında NHANNES sonuçlarına göre, 12 ila 19 yaş arası çocuklarda dislipidemi prevalansı % 20.3'tür (119). Kan lipidlerinde ise tipik olarak, obez çocuklarda LDL ve TG artar ve HDL seviyeleri azalır (120). Çocuklarda hipertansiyon nispeten nadir olmakla birlikte, obez çocuklarda obez olmayan çocuklara oranla üç kat daha yüksek oranda hipertansiyon görülür (121). Obez bir çocukta hipertansiyona katkıda bulunan faktörler; sempatik sinir sisteminin hiperaktivitesi, insülin direnci ve vasküler yapı ve fonksiyondaki anormalliklerdir.

Obezite hiperandrojenemiye yol açabilir. Bunun nedeni, seks hormonu üretilmesinde kullanılan enzimlerin yağ dokusunda eksprese edilmesi, aşırı merkezi yağlanmanın olması ve bunun da yüksek androjen aktivitesine veya hiperandrojenemiye yol açmasıdır. (122) Hiperandrojenemi ve abdominal obezite, adrenal bezler ve overler tarafından androjen ve östrojen üretimini uyaran hiperinsülinemi ve insülin direncine de yol açar. (122) Ayrıca, obez kadınlarda daha düşük seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonları görülür. SHBG'ler kandaki testosteronu bağlayamadıkları için serumda serbest testosteron artar. Testosterondaki bu artış, obez ergen kızlarda amenore ve polikistik over sendromu gibi menstrüel anormalliklere neden olabilir (122). Son yirmi yılda sadece yetişkinleri daha önce etkileyen bir hastalık olan T2DM tanısı 10 kat artmıştır. T2DM gelişen çocuklarda retinopati, nefropati, nöropati ve ateroskleroz dahil olmak üzere mikrovasküler ve makrovasküler değişiklikler görülme riski artmıştır (123).

Obezite, MetS, hiperinsülinemi ve kolelitiyazis gelişimi için risk faktörleridir. Bu nedenle kolelitiyazis, kalıcı sağ üst kadranda ağrısı olan obez ergen için ayırıcı tanının bir parçası olmalıdır (122).

Aşırı kilolu ve obez çocuklar, normal kilolu çocuklardan daha fazla ortopedik komplikasyon riski altındadır. (124,125). Aşırı kilolu çocuklar, kırıklar (kalçalar), kas-iskelet sistemi rahatsızlığı, bozulmuş hareketlilik ve alt ekstremitelerde uyumunda bozulmalar yaşayabilirler. Obezite yetişkinliğe kadar devam ederse, fazla yük nedeniyle osteoartrit ve artropatlara yol açabilir. Çocukluk obezitesi, Blount hastalığı gibi çeşitli özel ortopedik problemlere de neden olabilir (125). Femur başı epifiz kayması da obezitesi olan çocuklarda sık karşılaşılan ortopedik komplikasyonlardan biridir. İnce olan periost tabakasının sürekli artan basınca dayanıksız olmasından kaynaklanmaktadır. Erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha fazla görülür (126).

Obezitenin merkezi sinir sistemini ve özellikle dikkat, yürütücü işlev, karar verme ve sözlü öğrenmeyi içeren bilişsel işlevi olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar birikmektedir. Obezite, ileriki yaşlarda ise Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar arasında güçlü ilişkiler gösteren meta-analizler vardır (127).

Obezite aynı zamanda çocuklarda çeşitli psikolojik hastalıkların görülme olasılığını da arttırmaktadır. 2000 yılında Strauss, obez ve obez olmayan çocukları karşılaştırdığında küresel benlik saygısı düzeylerinin obez çocuklarda azaldığını bulmuştur. (128). Araştırmacılar ayrıca obez çocuklarda benlik saygısındaki azalmanın artan üzüntü oranlarına yol açtığını, yalnızlık ve sinirliliğe yatkınlık yarattığını belirtmişlerdir. Ayrıca, bu sorunları olan çocukların sigara içme ve alkol kullanma olasılığı daha yüksektir(128). Obez çocukların sosyal olarak izole olma olasılıkları daha fazladır ve aşırı miktarda yeme, anksiyete ve depresyon gibi yeme bozuklukları daha yüksektir. (117)

Obezitenin son yirmi yılda astım ile birlikte daha fazla görüldüğü çeşitli araştırmacılar tarafından kanıtlanmıştır (129). Astım ve obezite arasında neden-sonuç ilişkisi açık bir şekilde belirlenmemiştir, Astım gelişimi için olası mekanizmalarda, gastroözofageal reflü, atopi ve hormonal değişiklikler sayılmaktadır (130).

Uyku sırasında apne ve hipopne atakları ile karakterize edilen obstrüktif uyku apnesi (OUA) obezitesi olan çocuklarda normal çocuklara oranla 4-6 kat daha fazladır. OUA, yetişkinlerde varlığı hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğundan önemli bir risk faktörüdür. . Ek olarak, OUA pulmoner arteriyel hipertansiyona katkıda bulunabilir. (131).

Son veriler ergenlik döneminde daha yüksek VKİ ile lösemi, erişkinlikte Hodgkin hastalığı, kolorektal kanser, meme kanseri gibi malignite riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (132).

2.1.5. Obezite Tedavisi

Obezitenin tedavisi çoğunlukla multifaktöriyeldir. Çok az bir kısmı gerekli endikasyonlar dahilinde farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyarlar. Fazla kiloları olan hastalar obeziteye sekonder tıbbi komplikasyonlara sahip olmadıkları sürece tıbbi veya cerrahi tedavilere dahil edilmemelidir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) uzman paneli, tıbbi ve cerrahi tedavi gerekliliğini belirlemek için bu hastalar için aile öyküsü, hastanın kilo alımındaki eğilimlerini, kondüsyon düzeylerini ve yağ dokusunun yağsız kütleye göre dağılımı gibi risk faktörlerinin değerlendirilmesini önermektedir (133). Ayrıca AAP; obez hastaların gelecekte de önemli lineer büyümeye erişebileceklerini hatırlatarak bu büyümenin hali hazırda kazanılmış olan kiloyu telafi edebileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle pediatrik hastalardaki (özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda) amaç, aynı cinsiyet ve yaşa göre boya göre kilonun aynı yüzdelik değere ulaşmasını sağlamak için ağırlık dengesinin sağlanmasıdır. Bununla birlikte pediatrik hastalarda kilo vermeye yönelik yaklaşımların; visseral yağlanmayı azaltmada başarılı olduğunu gösteren çok az veri bulunmaktadır. Daha büyük çocuklar için kilo kaybı gereklidir, çünkü çoğunda tek başına boy artışı ile obezite düzeltilemeyecektir. Bu çocuklar için ayda 0,5-1 kg kilo kaybı hedefi uygundur, ancak ergenler ayda 1-2 kilo kilo vermeyi tolere edebilir.

Pediatrik hastalarda obezite için yapılan müdahaleler, temel diyetlerden ve yaşam tarzı müdahalelerinden daha yoğun, çok düşük enerjili diyetlere, ilaçlara ve cerrahiye kadar değişmektedir. Bunların her birinin hem kısa hem de uzun vadede değişen başarı seviyeleri ve yan etkileri vardır. Hasta ve ailesi motivasyon ve

eğitimden yoksun olursa bunların hiçbiri başarılı olmaz. Kullanılan tedavi tarzından bağımsız olarak tüm ailenin katılımı ve işbirliği kilo verimi açısından kritiktir (134,135).

2.1.5.1. Diyet

Beslenme alışkanlığının düzenli ve dengeli olması çocukluk çağı obezitesinin gelişimini önleyen müdahalelerin başında gelmektedir. Diyet tedavisinin öncelikli amacı dengeli ve az kalorili olmasıdır. Normal kalori gereksiniminin %60-70'i diyet tedavisinde uygulanır. Beslenmenin içeriği %25-30 yağ, %50-55 karbonhidrat, %20-25 protein oranlarında ayarlanır. Beslenme gün boyunca 5-8 öğünde verilir (136). Kahvaltı öğününün atlanması obezite gelişme riskinde artmaya sebep olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (137).

Düşük yağ, düşük karbonhidrat, düşük kalorili, Akdeniz diyeti (o bölgenin zeytinyağı ve fındık bakımından zengin diyetlere dayanarak) ve diğerleri gibi çeşitli diyet yaklaşımları mevcuttur. Yetişkinlerde bu tür diyetleri karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ergen ve daha küçük yaştaki çocuklarda ise bu tür çalışmalar az sayıda yapılmıştır. Şubat 2006' ya kadar yapılan bir meta-analizde pediatrik obezitede diyet tedavileri incelenmiştir. Burada azaltılmış glisemik yük, protein koruyucu modifiye edilmiş, düşük karbonhidrat, yüksek protein ve hipokalorik diyetleri içeren yayınlar incelenmiştir. Genel olarak sadece geleneksel diyet uygulamalarının ciddi obezlerde nispeten etkisiz olduğu gösterilmiştir (138).

Çok düşük enerjili diyetler (ÇDED), enerji alımının günde 600 ile 800 kilokalori ile sınırlandırılmasına dayanmaktadır. Geçmişte, bu diyetler sıklıkla sıvı bazlıdır, ancak gıda bazlı da olabilir. Genellikle yağsız vücut kütlesi kaybını en aza indirirken, yağ kaybını en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan “protein koruyucu modifiye edilmiş açlık” olarak tasarlanmıştır (139). Beslenme eksikliklerini önlemek için bu diyetler kilogram cinsinden vücut ağırlığı başına 1,5 ile 2,5 gram protein içermelidir. Tipik olarak bu tür diyetler karbonhidratları günde 20-40 gram ile sınırlar. Birçok kritik element için kaynak eksikliği göz önüne alındığında, günlük rejime bir multivitamin dahil edilmelidir. Dehidratasyonu önlemek için 1500 cc serbest su tavsiye edilir. Bu diyetler gençler arasında kilo kaybında hızlanma gösterir (10 haftada 11 kilograma kadar not edilmiştir). Yayımlanan çoğu veri diyetin süresini

12 hafta ile sınırlar. Bu diyetler genellikle sadece önemli miktarda kilo vermesi gereken hastalarda reçete edilir. Hızlı kilo kaybı ile ilişkili riskler arasında kolelitiazis, hiperürisemi, azalmış serum proteinleri, ortostatik hipotansiyon, ağız kokusu ve ishal bulunur (140). Çoğu klinisyen, tıbbi amaçlar için hızlı kilo kaybı gerekmediği sürece çocuklarda ÇDED'i kullanmaktan kaçınır.

2.1.5.2. Egzersiz

Kilo kaybı için çoğu öneri, ek diyet müdahalesi olmaksızın nadiren egzersizi onaylar. Birkaç çocuk çalışması sadece egzersizden kaynaklanan kilo kaybını analiz etmiştir. Pediatrik hastalarda bu çalışmaların 17'sini inceleyen bir meta-analiz, çalışmalarda tutarsız sonuçlar göstermiştir. Yağlanmanın azalmasını sonuç olarak kabul edenler, tedavi kolunda orta derecede bir azalma bulmuşlar, ancak sonuç olarak VKİ kabul edenlerde çok az etki görülmüş veya hiç görülmemiştir. 23 çalışma arasında egzersiz ve diyet kombinasyonu incelendiğinde ise, müdahalenin küçük ile orta derecede etkisi olmuştur. Ağırlıktaki en büyük değişiklik, ebeveynleri tedavide işbirliği yaptıran çalışmalarda bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, başta sekiz yaş ve altında olan küçük çocuklarda ebeveyn iş birliği yapıldığı zaman ağırlık kaybında daha fazla bir eğilim gösterilmiştir (134).

2.1.5.3. Davranış değişikliği

Kilo kaybına bir yaklaşım olarak davranış değişikliği; ekran süresini kısaltmaya ve fiziksel aktiviteyi artırmaya teşvik etme, yeme davranışlarında veya egzersizde değişikliği motive etmek için psikolojik eğitim, kilo verme hedeflerini desteklemek için aile danışmanlığı ve fiziksel aktiviteyi ve sağlıklı gelişimi teşvik etmek için okul temelli değişiklikleri içerebilir. Genellikle bu müdahaleler, bir danışmanla bireysel olarak veya grup oturumlarında sık sık yapılan toplantıları içerir (139). Bir Cochrane Database'i 12 yaşın altındaki çocukların dört çalışmasını ve geleneksel tedaviye karşılık davranışsal müdahale uygulayan üç ergen çalışmasını karşılaştırmıştır (140). 12 yaşın altındakilerde, ebeveyn odaklı davranışsal müdahaleler ile VKİ Z skorunda 0,06 puanlık bir değişiklik olmuştur. Daha büyük hastalar arasında, davranışçı terapi ile VKİ Z skorunda 0,14 puanlık azalma ve VKİ'nde 3,04 kg/m²'lik azalma görülmüştür (141). Davranış değişikliği almayan fakat standart kilo danışmanlığı alan grup ile davranışçı değişikliği dahil hiçbir müdahale veya standart kilo kaybı

danışmanlığı almayan grupla karşılaştırıldığında kilo kaybı anlamlı bulunmuştur. Fakat her iki grupta da bazı değişkenlerin ortak olmaması nedeniyle veriler yetersiz bulunmuştur (142). Kısa vadeli başarı öncelikle davranış değişikliğinin hedef noktası olmasına rağmen, bir grup ailenin danışmanlık ve davranış değişikliklerine katıldığı 10 yıllık çalışmalarda da kilo kontrolünde de uzun süreli iyileşme gösterilmiştir (135,143,144). Bazı veriler ise, devam eden davranış yönetimi stratejileri kullanılarak kilo kaybının daha iyi sürdürülmesini desteklemektedir (145).

Eğitim ve öğretim sistemlerinde obeziteyi azaltıcı stratejiler, davranış değişikliği programlarının uygulanması için çıkış noktası olarak kullanılabilir. Bir çalışmada okul sonrası sağlıklı atıştırma ile birlikte egzersiz süresinin arttığında, okul yılı boyunca vücut yağında azalma ancak yaz aylarında okul döneminin bitmesi ve diyet/egzersiz kontrolünün bitmesiyle birlikte kilo veriminde azalma veya kilo alma bildirilmiştir (146). Gorthmaker ve ark. (147) yaptığı başka bir çalışmada ise, fiziksel aktivite seanslarıyla birlikte okul sırasında beslenme ve sağlıklı davranışlar hakkında eğitim verilmiş; sonuçlar sadece kız çocuklarında olmasına rağmen obezite oranlarında birkaç yıl boyunca azalma olduğu gösterilmiştir.

2.1.5.4. İlaçlar

Amerikan Endokrin Derneği, diyet ve yaşam tarzı müdahalesinde başarısız olan VKİ 95 persentil üzerinde olanlara veya VKİ 85. persentil üzerinde ve şiddetli komorbiditelere sahip olan sınırlı vakalarda farmakoterapinin yapılması önermektedir (148). Sadece 95. persentil üzerinde VKİ'ye sahip olan pediatrik yaştaki obez hastaların önemli tıbbi komplikasyonlarına sahip değilse obezite farmakoterapisine risklerine maruz bırakılmaması önerilmektedir (149).

2.1.5.4.1. Anoreksijenik ajanlar

Obezite tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç sınıfı iştah bastırıcılardır. Günümüzdeki mevcut ajanlar; iştahı düzenlemek için beyindeki nörotransmitterler norepinefrin, dopamin ve serotoninin etkiler (150). Gıda ve İlaç Komisyonu (FDA), 16 yaş ve üstü ergenlerde bu ajanların kullanılmasına izin verir (151).

Sibutramin, bu anoreksijenik nörotransmitterlerin üçünün de geri alımını inhibe eder. Bu hipotalamik nörotransmitterlerin artan seviyeleri tokluğu artırır ve açlığı azaltır (152). Etibutramin, etki mekanizması nedeniyle monoamin oksidaz

inhibitörleri (MAOI) veya selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ile birlikte alınmaz. Yan etkileri arasında hipertansiyon, taşikardi, erken ventriküler kasılmalar, uzamış QTc, uykusuzluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kolelitiazis ve kabızlık bulunur (139,161).

Kilo kaybı için pazarlanan diğer nörotransmitter regülatörleri, yetişkinlerde bir ila üç ay boyunca plasebodan 2 ila 5 kg fazla kısa süreli kilo kaybı gösteren fentermin, klorfentermin, mazindol ve dietilpropiondur. Bu ilaçlar için pediatrik gruplarda uzun dönem takip verisi yoktur. Kafein ile kombinasyon halinde efedrin, önemli kilo kaybına neden olmuş, ancak hipertansif krizlerden ve aritmilerden kaynaklanan ölümlerin ardından FDA tarafından yasaklanmıştır. Fenfluramin, valvülopatilere sebep olduğunda geri çekilmiştir (153). ABD'de daha önce FDA onaylı olmayan başka bir iştah kesici olan, rimonabant, santral sinir sistemi kanabinoid tip 1 reseptörünün inhibitörü olarak çalışıp iştah azalmasına neden olur. Rimonabant muhtemelen termojenezi arttırmak için periferik olarak da etki eder (154). Ergenlerde bu ajana dair herhangi bir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Yetişkinlerde ise yan etkiler arasında anksiyete, depresyon, uykusuzluk, baş dönmesi, bulantı ve kusma vardır.

2.1.5.4.2. Gastrointestinal lipaz inhibisyonu

Gastrointestinal sistemden yağ emiliminin engellenmesi, kilo kaybında başka bir tıbbi yaklaşım sağlar. Gastrointestinal lipazların bir inhibitörü olan Orlistat, trigliseritlerin emilebilir yağ asitleri ve monogliseritlere parçalanmasını önler. Orlistat 120 mg kapsüller günde üç kez yemeklerle birlikte alındığında, yaklaşık 1/3'lük diyet trigliseritini emilmek yerine bozulmadan atar. Bu ilacın yan etkileri arasında steatore, şişkinlik ve rektumdan kontrolsüz yağ sızıntısı bulunur. Ayrıca safra kesesi hastalığı, orlistat çalışmalarında kontrol grubuna göre daha sık görülmüştür. Azaltılmış yağ emilimi, yağda çözünen vitaminlerin (A,D,E,K) emilimini de sınırlar. Bu nedenle, bir multivitamin, diyetin orlistat uygulamasından 2 saatten fazla tüketilmesi ile diyet rejiminin bir parçası olmalıdır. Ayrıca, orlistatın her öğünde tüketilmesi gerektiğinden, pediatrik hastalar okul saatlerinde tedaviye ihtiyaç duyacak ve bu da rejime lojistik komplikasyonlar ekleyecektir (144).

2.1.5.4.3. İnsülin sekresyonunu veya direncini değiştiren tedaviler

Kilo kontrolüne başka bir tıbbi yaklaşım, hepatik glukoneogenezi inhibe eden, insülin direncini ve hiperinsülinemiye azaltan ve yağ dokularındaki lipogenezi azaltabilen metformini içerir (151). Metformin, 10 yaş ve üstü hastalarda T2DM tedavisi için onaylanmıştır. Üç randomize kontrol çalışmada, metformin ergenlerde bir obezite ilacı olarak kullanılmış ve ortalama 3,15 kilogram kilo kaybı bildirilmiştir (151). Ek olarak, atipik antipsikotik kullanan 10 ila 17 yaş arasındaki 39 hastanın randomize bir kontrol çalışması, metformin kullanan grupta ortalama 0,13 kg ve VKİ'de 0,43 kg/m² azalma göstermiştir. 16 haftalık ilaç kullanımının ardından plasebo grubunda ise ortalama 4,01 kilogram artış gözlemlenmiştir (155). Yapılan araştırmalarda steatohepatitte iyileşmeler de kaydedilmiştir (138). Şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar kısa süreli araştırmalar olup bu nedenle vücut ağırlığında uzun süreli iyileşme derecesi veya komplikasyonları bilinmemektedir. Metformin ile tedavi edilen hastalarda, ilaçla birlikte gıda alındığında abdominal rahatsızlığın azaldığını bildirilmiştir. Ayrıca B12 vitamini eksikliği riski vardır, bu nedenle multivitamin önerilir (139). Son olarak yetişkinlerde gözlenen ancak şu ana kadar pediatrik hastalarda görülmeyen laktik asidoz riski vardır (151). Metformin böbrek, karaciğer ve kardiyak hastalığa sahip olan hastalarda kontrendikedir. Ancak ilacın klerensi renal olduğundan, karaciğer fonksiyon testleri normalin üst sınırının üç katından daha az olan hastaların ilacı almaya uygun olduğu düşünülmektedir.

Oktreotid, hipotalamik obezitenin tedavisi olarak araştırılmıştır. Bu somatostatin analogu, pankreasın beta hücrelerine reseptörleri bağlar ve insülin salınımını inhibe eder. Oktreotidi plasebo ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, günde üç kez subkütan olarak verilen oktreotid ile tedavi edilenler arasında azaltılmış kilo artışı göstermiştir. Altı ay boyunca plasebo grubu ortalama 9,2 kg ağırlık artışı yaşamış ve VKİ 2,2 kg/m² değiştirmiş, tedavi grubu ise 1,6 kg kilo artışı yaşamış fakat VKİ değerini 0,2 kg/m² azaltmıştır (156). Etki şekli nedeniyle oktreotid kullanımı kolelitiazis ve glikoz homeostazi anormallikleri için önemli risklerle de ilişkilidir.

2.1.5.4.4. Leptin

Leptin, obezite tedavisi için başka bir olasılık ortaya koymaktadır. Bugüne kadar, leptin eksikliği olmayan obez bireylerde yapılan klinik çalışmalar, kilo kaybı üzerinde sadece küçük etkiler göstermiştir. Leptin, kısa yarı ömrü göz önüne alındığında sık subkutan enjeksiyon olarak verilmelidir ve bu çalışmalarda hastalar, özellikle vücut ağırlığını değiştirmek için gereken daha yüksek dozlarda ağırlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaşamıştır (157). Gerçek leptin eksikliği olan nadir bireyler arasında, leptin uzun vadede VKİ ve yağ kütlelerini azaltmada oldukça etkilidir (76,158).

2.1.5.4.5. Bariatrik cerrahi

Bariatrik cerrahi, kilo kaybı tedavisinin açık ve en kalıcı şeklidir. Yetişkinlerde cerrahi müdahale, önemli kilo kaybına ve tip 2 diyabet, hipertansiyon ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer birçok sorunun iyileşmesine veya çözülmesine yol açar. Bariatrik cerrahiyi takiben ergenlerin daha küçük çalışmalarında da benzer etkiler görülmüştür (159). Cerrahi müdahaleler önemli dezavantajlara sahiptir. Herhangi bir ameliyatta olduğu gibi, acil komplikasyonlar arasında hafif yara yeri enfeksiyonları, daha ciddi pnömoniler ve apseler ve hayatı tehdit eden pulmoner emboli ve sepsis sayılabilir. Bağırsak ileusları ve perforasyonları da tarif edilmektedir. Bu nedenle bariatrik cerrahi yapma kararı hafife alınmamalıdır.

Yetişkinlerde, hastalar doğrudan kilolarının bir sonucu olarak komorbid durumlarla birlikte 35 kg/m^2 daha yüksek bir VKİ, veya 40 kg/m^2 ve daha yüksek bir VKİ'ye sahipse bariatrik cerrahi için aday olarak kabul edilir. Pediatrikte, bariatrik cerrahi uygulayıcılarının çoğu, cerrahi olmayan bir kilo verme programının en az 6 aylık bir denemesinde yetersiz kilo kaybının yanı sıra komorbiditeler ile birlikte VKİ $40\text{-}50 \text{ kg/m}^2$ 'den fazla ise bariatrik cerrahi için aday olarak düşünülmesini önermektedir (160-163). Ameliyat sonrası beslenme yetersizliklerinin büyüme ve gelişmeyi etkileyebileceğine dair kılavuzlar, ergenlerin pubertal gelişimlerinde Tanner IV evrelemesine ulaştıklarını ve son boylarının % 95'ini gösteren bir kemik yaşına ulaşıldığını önermektedir (161). Kapsamlı ameliyat öncesi ve sonrası danışmanlık yapılmalıdır. Özellikle ailenin hastayı destekleme kapasitesini arttırmak

ve hastanın ameliyat sonrası sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürme sağlamak için multidisipliner bir ekipten değerlendirme gerekmektedir (163).

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Tarihçe

Kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörü kümelenmesi hem çocuklarda hem de yetişkinlerde on yıllardır iyi tanınmıştır. 1956'da, Vague ve ark.(164) abdominal obezitenin diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlık oluşturduğunu belirtmiştir. 1981'de Ruderman ve ark. (165) hiperinsülinemi ve artan yağ hücre boyutu ile karakterize olabilen metabolik olarak obez ve normal kilolu bireyler olduğuna dikkat çekmiştir. 1988'de Reaven; insülin direnci ve kompanse edici hiperinsülinemi, yüksek plazma trigliseritleri ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ve hipertansiyonun bir kümesini sergileyen bireylerin kardiyovasküler hastalık riskinde önemli ölçüde arttığını vurgulamış ve ilk defa 'sendrom X' terimini kullanmıştır (166). 1999'da DSÖ, İnsülin Rezistans Sendromu (IRS) kriterlerini tanımlamış ve MetS adını tanıtmıştır (167). Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı tanımlamaları mevcuttur. 2001 yılında Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Uzman Paneli, Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli (NCEP), MetS tanımını yaparken bu tanım 2003 yılında değiştirilmiştir. 2003 yılında, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği, MetS'nin tanımını değiştirmiştir. (168,169). 2005 yılında Uluslararası Diyabet Derneği (IDF), karın obezitesinin gerekli bir bileşen olduğu yeni bir MetS tanımı yayınlamıştır (170). Ancak Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan İnstitüsü (NHLBI), MetS'in IDF tanımını ortaklaşa eleştirip ve NCEP'in tanımını biraz revize etmiştir. Sonradan yine Amerikan Diyabet Birliği(ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) ile birlikte mevcut MetS tanımını bir sendrom kriterlerini değiştirmiştir(171,172).

2009 yılında, MetS kriterleri için dünya çapında daha uyumlu bir konsensüs bildirimi, IDF Epidemiyoloji ve Önleme Görev Gücü, NHLBI, AHA,DSÖ, ve Uluslararası Obezite Çalışma Grubu Cemiyeti tarafından ortaklaşa yayınlanmıştır (173). 2010 yılında DSÖ Uzman Danışmanlığı, MetS'in karmaşık çok faktörlü sağlık sorunlarına odaklanan, klinik tanıdan ziyade hastalık öncesi bir durum olduğunu ve

tanı veya yönetim aracı olarak sınırlı pratik faydası olan bir eğitim konsepti olduğunu bildirmiştir (174).

Metabolik sendrom çeşitli nedenlerle pediatriye ise tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. İlk olarak, MetS'yi pediatrik popülasyonlarda tanımlamak zordur. Yetişkinlerde ise MetS beş özel kriterden üçünün olması halinde rahatlıkla tanımlanabilir. MetS, kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM için öngörücüdür (175,176). Bununla birlikte, çocuklarda ve ergenlerde, MetS'nin birçok farklı tanımı önerilmiştir (Tablo 3) (177-181) ve hangisinin kullanılacağı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Buna ek olarak, çocukluk ve ergenlik çağındaki MetS vakalarının çoğunluğu obeziteye sahip bireylerde ortaya çıktığı için, MetS obezitenin üstünde ve ötesinde bir tanım olarak kullanılması sorgulanmıştır (173,174,182-184). Kullanılan tanım ne olursa olsun, kilo yönetimi dışında; teşhis edildiğinde MetS tedavi etmenin tek bir yolu yoktur. Bunun yerine, her bir risk faktörü ayrı ayrı tedavi edilmelidir. Bu durum çocuk doktorlarının hastalarında MetS hastaların tanımlamaları gerekip gerekmediğini merak uyandırıcı bir soru olarak karşımıza çıkarmaktadır.

2.2.2. Patofizyoloji

Metabolik Sendromun patofizyolojik kökenleri, obezite ile ilişkili fizyolojik bir durum olan insülin direncindedir. İnsülin, karaciğer, yağ, kas ve kan damarları dahil olmak üzere vücudun birden fazla dokusu üzerindeki reseptörlere sayısız etkiyle bağlanır.

Pankreas β hücreleri tarafından salgılanan insülin, normalde glikoz üretimini baskılamak için portal sistem aracılığıyla karaciğere gider. İnsüline dirençli durumda, hepatik glikoz üretiminin baskılanması bozulur, bu da anormal glikoz homeostazı ile sonuçlanır. Bununla birlikte, insüline dirençli bir durumda bile, insülinin tüm etkileri bozulmaz; “selektif” insülin direnci vardır (185). Bilinmeyen nedenlerle, hepatik lipogenezi uyaran insülin etkisi bozulmaz ve bu da serbest yağ asitlerinin ve trigliseritlerin dolaşıma salınmasına neden olur. Bu dislipidemi ve ektopik yağ birikimi ile sonuçlanır. MetS dislipidemi paterni, kardiyovasküler riski arttıran yüksek trigliseritler, düşük HDL, nispeten normal düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve aterojenik olarak bilinen artmış küçük, yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein parçacıklarından oluşur (186).

İnsülin direncinin en önemli klinik sonuçlarından biri yağ dokusu disfonksiyonu veya "adiposopati"dir. Adipoz doku genişledikçe, hücreler hipertrofiye olur ve bu hipertrofik adipoz hücreleri, lipolizi bastırmak için insülinin etkisine daha dirençli hale gelir. Bu hipertrofik adipositler ayrıca artmış proinflatuar kemokin monosit kemoatraktant protein-1 salgılar (187). Daha önce belirtildiği gibi, yağ asidi sentezini uyaran insülin etkisi korunur ve yağ dokusu hipertroftir. MetS 'de artmış subkutan yağ artar. Buna visseral yağlanma da eşlik eder. Ektopik yağ dağılımı; plazminojen aktivatör inhibitörü-1, TNF- α , interlökin 6 , CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının artışına sebep olur. Bu adipositokinler de düşük inflamasyon durumuna neden olur (188).

2.2.3. Tanım

Çocuklar ve ergenler için MetS tanımları, yetişkinler için kullanılan tanımlardan daha fazladır. MetS'nin kırktan fazla farklı pediatrik tanımı mevcuttur ve bu tanımlamalar daha çok ergenler üzerinde yapılmıştır (189-191).

Çeşitli araştırmacılar tarafından IDF, DSÖ ve NCEP' e öncülük yapan farklı sınıflamalar Tablo 4'te görülmektedir. Bu sınıflamaların hepsinde beş kriterden üçünün varlığı MetS olarak kabul edilmiştir.

Obez çocuklarda MetS tanımlanmasında ortak bir karar olmamasına karşın, MetS ile ilgili araştırmalarda sıklıkla IDF ve modifiye DSÖ tanı kriterleri kullanılmaktadır. NCEP'e göre MetS kriterleri Tablo 5 (168)'te gösterilmiştir ve 5 tanı kriterinin 3'ünün olması MetS için tanı koydurucudur.

DSÖ' ye göre MetS tanısı koyabilmek için ise, bozuk açlık kan glukozu, hipertansiyon, dislipidemi parametrelerinden aşağıdaki Tablo 6 (167,192,193)'da belirtilen üç parametre veya daha fazlasının olması gereklidir. IDF'ye göre ise modifiye edilmiş MetS kriterleri ise Tablo 7'da gösterilmiştir. IDF'ye göre bel çevresi ≥ 90 . Persantil olmak şartıyla 2 ya da daha fazla tanı kriterinin olması MetS için tanı koydurucudur. Son olarak bu üç farklı tanı algoritması bir arada tablo 8'de karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4: Çocukta farklı araştırmacılar tarafından yapılan MetS kriterleri

	Cook (178)	de Ferranti (179)	Cruz (156)	Weiss (180)	Ford (181)
Glukoz	Açlık glikozu ≥ 110 mg/dL	Açlık glikozu ≥ 6.1 mmol/L (≥ 110 mg/dL)	Bozulmuş glikoz toleransı	Bozulmuş glikoz toleransı	Açlık glikozu ≥ 110 mg/dL (ek analizlerle ≥ 100 mg/dL)
Bel çevresi	≥ 90 p (yaş ve cinsiyete göre)	> 75 p	≥ 90 p (yaş ve cinsiyete göre)	VKİ Z skoru ≥ 2.0 (yaş cinsiyete göre)	≥ 90 p (yaş ve cinsiyete göre)
Trigliserid	≥ 110 mg/dL (yaş spesifik)	≥ 1.1 mmol/L (≥ 100 mg/dL)	≥ 90 p (yaş-cinsiyete göre)	> 95 p (yaş, cinsiyet ve ırka göre)	≥ 110 mg/dL
HDL	≤ 40 mg/dL (tüm yaşlar/ cinsiyet)	< 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL)	≤ 10 p (yaşa ve cinsiyete göre)	< 5 p (yaşa,cinsiyete ve ırka göre)	≤ 40 mg/dL (tüm yaşlar/cinsiyet)
SKB	≥ 90 p (yaşa,cinsiyete ve uzunluğa göre)	> 90 p	≥ 90 p (yaşa,cinsiyete göre)	≥ 95 p (yaşa,cinsiyete ve göre)	≥ 90 p (yaşa,cinsiyete göre)

Kısaltmalar: VKİ:vücut kitle indeksi, p: persantil, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: sistolik kan basıncı

Tablo 5: NCEP/ATPIII'e göre MetS kriterleri

Parametre	Kadın	Erkek
Abdominal Obezite	Bel Çevresi<88	Bel Çevresi>102
Trigliserit	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
HDL	<50 mg/dl	<40 mg/dl
Kan Basıncı	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Açlık Kan Glikozu	≥110 mg/dl	≥110 mg/dl

Kısaltmalar: VKİ:vücut kitle indeksi, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein,SKB: sistolik kan basıncı

Tablo 6: Çocuklara göre modifiye edilmiş MetS DSÖ kriterleri

Yaş	11 yaş ve altı	12 yaş ve üzeri
Obezite	VKİ ≥95 p	VKİ ≥95 p
Bozulmuş açlık kan glikozu	≥110 mg/dl	≥110 mg/dl
Dislipidemi	HDL <35 mg/dl, erkeklerde >108 mg/dl, kızlarda >114 mg/dl	HDL <35 mg/dl, her iki cinste de >138 mg/dl
Hipertansiyon	Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ≥95 p	Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ≥95 p

Kısaltmalar: VKİ:vücut kitle indeksi, p: persantil, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein

Tablo 7: IDF'ye göre MetS kriterleri

Yaş	Bel Çevresi	Trigliserit	HDL	Kan Basıncı	Hiperglisemi
6-10 Yaş	≥ 90 p				
10-16 Yaş	≥ 90p ya da erişkin için eşik değer (hangisi düşükse)	>1,7 mmol/l (≥150 mg/dl)	<1,03mmol/l <40 mg/dl	SKB>130 ya da DKB≥85 mmHg	Açlık kan şekeri 5,6 mmol/l (100 mg/dl) ya da bilinen T2DM
16 + yaş (Yetişkin Kriterleri)	Kadınlarda BÇ≥94 cm Erkeklerde ≥80 cm (etnik gruplar için spesifik değerlerler değişebilir)	>1,7 mmol/l (≥150 mg/dl) ya da TG yüksekliği için spesifik ilaç kullanımı	Erkeklerde <1,03 mmol/l (<40 mg/dl), Kadınlarda <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) ya da düşük HDL için spesifik ilaç kullanımı	SKB>130 ya da DKB≥85 mmHg, bilinen hipertansiyon için sürekli ilaç kullanımı	Açlık kan şekeri 5,6 mmol/l (100 mg/dl) ya da bilinen T2DM

Kısaltmalar: p: persantil, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı T2DM: Tip2 diyabetes mellitus

Obezitesi olan her çocukta MetS görülmez. Birden fazla metabolik bozukluğu olan çocukların belirlenmesi gerekir. Kardiyometabolik hastalık riski en yüksek olan çocuklara yönelik müdahaleler planlanır. Bu nedenle AAP, MetS tanımı yapmaktan daha çok çocuk doktorlarının kardiyovasküler risk faktörü belirlemesini önermektedir. Bogalusa Kalp Çalışmasında, aterosklerotik KVH risk faktörlerinin aterosklerotik lezyonların gelişimini ve şiddetini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (194).

MetS, patolojik kökenleri insülin direnci ve adisopatiden kaynaklanan çok bileşenli risk faktörlerini tanımlar. Tanımlardaki tutarsızlığın çoğu, bu eşik değerlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bazı araştırmacılar çocuklarda görülen MetS'nin yetişkinliğe bağlı hastalık olduğunun önemini vurgulamışlardır (195,196).

Tablo 8: Karşılaştırmalı MetS tanı kriterleri

Parametreler	Modifiye ATPIII (12-19 yaş)	IDF (10-16 yaş)	NHANES III	Modifiye DSÖ
Obezite	Bel çevresi ≥ 90 persantil	Bel çevresi ≥ 90 persantil	Bel çevresi ≥ 90 persantil	VKİ ≥ 95 persantil
Anormallik sayısı	≥ 3	Obezite olmak şartıyla ≥ 2	Hepsi	≥ 3
Trigliserit	≥ 110 mg/dL	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	≥ 110 mg/dl (1,24 mmol/l)	11 yaş altı erkeklerde >108 mg/dl, kızlarda >114 mg/dl; 11 yaş ve üstü her iki cinste de >138 mg/dl
HDL	≤ 40 mg/dL (1,03 mmol/l)	<40 mg/dl (1,03 mmol/l)	≤ 40 mg/dl (1,03mmol/l)	HDL <35 mg/dl,
Kan Basıncı	SKB ve/ veya DKB ≥ 90 p	SKB >130 mmHg DKB ≥ 85 mmHg	SKB ve/ veya DKB ≥ 95 . persantil	SKB ve/ veya DKB ≥ 95 . persantil
Glukoz	Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl	Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl	Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl

Kısaltmalar: p: persantil, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: sistolik kan basıncı, DKB:Diastolik Kan Basıncı VKİ:vücut kitle indeksi

2.2.4. Prevalans

Uluslararası yapılan geniş kapsamlı araştırmalar, obez çocuk ve ergenlerde MetS sıklığını %3-40 şeklinde değişen geniş bir aralıkta saptanmıştır (177). Calcaterra ve ark. (178) 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, çocuklarda VKİ 97 persantilin üstünde olanların yarısının, MetS'nin kapsadığı hastalıklardan bir veya daha fazlasına sahip oldukları gösterilmiştir. Bir araştırmada ise, ABD'de obez ergenlerde metabolik hastalık sıklığı %28,7 , fazla kilolularda ise %6,8 olduğu görülmüştür (178).

Sadece 13 yaşındaki katılımcılarla yapılan bir MetS prevelans çalışmasında MetS prevelansı tüm popülasyonda %2,6 ; obez ve fazla kilolu katılımcıların

arasında ise %10 sıklığında bulunmuştur. (198) MetS tanı kriterlerinin çeşitliliği nedeniyle MetS sıklığı arasında geniş bir fark bulunmaktadır. Çizmecioğlu ve ark.'ın (199) IDF kriterleri dikkate alınarak yapılan bir araştırmada 10-19 yaş aralığındaki çocuklarda MetS sıklığını normal kilolularda %2,3, kilo fazlalığı olanlarda %5,5, obezlerde %28,1 bulunmuştur. Yılmaz ve ark. (200) 2016 yılında yaptığı araştırmada ise obez çocuklarda IDF kriterlerine göre MetS sıklığının %23,9 olduğu ve en sık eşlik eden faktörün de trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü olduğuna dikkat çekilmiştir. Kara ve ark.'ın (201) 2004-2005 yıllarında İstanbul'da 353 öğrencide yaptığı bir çalışmada VKİ ortalaması $20,57 \pm 3,48$ kg/m² olup, %10,4 (41)'ü fazla kilolu, %12,7 (50)'si obez bulunmuştur. Çalışmaya katılanların %0,85'inde, obez olguların %6'sında MetS saptanmıştır. VKİ ile bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, bazal insülin düzeyi, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, LDL, ve VLDL arasında pozitif ilişki, HDL ile negatif ilişki saptanmıştır.

Kozan ve ark.'ın (202) ülkemizde yetişkinlerde yaptığı ATPIII ölçütleri ile tanı konan MS prevalansı % 33,9; erkeklerde (% 28) ve kadınlarda (% 39,6) anlamlı olarak farklı olarak bulunmuştur. Sendrom prevalansı erkeklerde yaşla birlikte artmıştır. Kadınlarda yaşla birlikte görülme sıklığı 20-29 yaş grubunda % 9,6 iken 60-69 yaş grubunda % 74,6'ya, 70 yaş üstü hastalarda % 68,6'ya düşmüştür. Sendrom prevalansı kentsel (% 33,8) ve kırsal (% 3,9) popülasyonda benzer bulunmuştur.

2.2.5. Risk faktörleri

Ergenlerde veya yetişkinlerde MetS'yi tanımlamak için şu anda kullanılan 5 risk faktörünün birden çok belirleyicisi vardır. Ailesel faktörler, bireysel MetS bileşenlerinin kalıtsallığını güçlü kılmak için bir araya gelen genetik ve çevresel faktörleri içerir. MetS ile ilgili ikizlerde ve ailede yapılan çalışmalarda; risk faktörlerinin ailesel olarak önemli ölçüde toplandığını ortaya koyulmuştur. Ailenin aterosklerotik KVVH öyküsü, çocuklardah hiperlipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi için iyi bilinen bir genetik risktir (203). MetS'nin merkezinde bulunan obezite, paylaşılan genetik ve çevresel faktörler yoluyla yüksek oranda kalıtsaldır. Bir ebeveyn obez ise, çocuğunun obez olma olasılığı iki katıdır ve başka bir deyişle obezitesi olan çocukların yarısından fazlasında en az bir obez ebeveyn vardır.

Doğum öncesi ve doğum sonrası erken dönemde birçok MetS risk faktörünün öncülleri vardır. Maternal gestasyonel diyabet varlığı; özellikle düşük doğum ağırlığı; obezite ve diğer MetS bileşenlerinin daha sonraki gelişimi ile ilişkilidir. Çocukluk ve ergenlik döneminde, sosyoekonomik faktörler ve ebeveyn obezitesi de beş MetS bileşenin risk faktörlerinin gelişimini etkiler.

Sağlık davranışsal faktörleri de gençlerde MetS riskleri, özellikle obezite ile ilişkilidir. Spesifik riskler arasında kısa uyku süresi, aşırı ekran süresi, spesifik diyet faktörleri, düşük fiziksel aktivite ve tütün dumanına maruz kalma sayılabilir (198,204). Demografik faktörleri kontrol ettikten sonra bile, bir çocuğun her gün ekranın önünde geçirdiği saat sayısı VKİ ve günlük tüketilen kalorilerle doğrudan ilişkilidir ; fiziksel aktivite dakikalarıyla ters orantılıdır (205). Yeni Amerikan politikaları, 18 ila 24 aylıktan önce görüntülü sohbet dışında ekran kullanımını engeller ve çocuk doktorlarının ailelere özel bir Aile Medyası Kullanım Planı geliştirmelerine yardımcı olmasını önerir. Fiziksel aktivite kilo yönetimi için faydalıdır. Kısa uyku süresi; obezitesi olan ergenlerde kardiyometabolik riski tek başına arttırabilir (206). Yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan bazı çalışmalar, uyku süresi ile kardiyometabolik risk arasında doğru orantı bulmuştur (207-209). Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, inflamasyon, oksidatif stres ve antioksidan durum ile ilgili faktörlerin uyku süresi-kardiyometabolik sağlık ilişkisine aracılık ettiği düşünülmektedir (210).

Obezite ile ilişkili çoklu diyet faktörleri arasında, tam tahıl ve lif alımı eksikliği, VKİ için ayarlandıktan sonra bile insülin direncinin gelişimi ile en güçlü şekilde ilişkilidir (211). Diyet lifine ve mikro besinlere katkıda bulunan daha yüksek meyve ve sebze tüketimi, yetişkinlikte MetS bir son noktası olan aterosklerotik KKH riskini azalttığı bilinmektedir.

2.2.6. Komorbiditeler

MetS komorbiditeleri, insülin direnci ve obezite, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK), polikistik over sendromu (PCOS), obstrüktif uyku apnesi (OUA), bilişsel ve psikolojik diğer bozukluklarını içerir. NAYK, steatozdan fibroz ve siroza kadar karaciğerde bir hasar spektrumunu temsil eder. NAYK, karaciğer yağının >% 5 karaciğer ağırlığına sahip olmasıyla tanımlanır ve insülin direnciyle güçlü bir şekilde

ilişkilidir (212). Profesyonel kuruluşlar arasında test sıklığı konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, 2007'de AAP, VKİ'yi 85. persantil veya daha yüksek olan çocuklar arasında aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz ölçülerek iki ayda bir NAYK taraması yapılmasını önermektedir.

MetS ve obezitesi olan kızlarda PCOS riski artar. Akgül ve ark.(213) 2013-2017 yılları arasında yaptığı bir araştırmada 37 MetS'li 15-22 yaşlarındaki kadın hastanın %50'sinde PCOS olduğu Rotterdam kriterlerine göre belirlenmiştir. Obezitenin komplikasyonlarından olan MetS aynı zamanda obezitenin neden olduğu tüm komplikasyonlara da sebep olur.

2.2.7. Tedavi

MetS tedavisi, obeziteyi, glikoz anormalliklerini, hipertansiyonu ve dislipidemi azaltmayı amaçlayan hem davranışsal hem de farmakolojik tedavileri içerir. Obezite tedavisi yaşam tarzı değişikliğine dayanır ve çocukluk ve ergenlik döneminde obezitenin erken tedavisi, kardiyometabolik riski azaltmak için ilk basamak yaklaşım olarak önerilmektedir (214-216). Ayrıca, obezite tedavisi ve MetS bileşenlerinin tedavisi birçok ortak unsuru paylaşır ve bir durumu iyileştiren müdahalelerin diğerini iyileştirmesi muhtemeldir. Bu faktörler aynı zamanda dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirdiğini göstermiştir (217). Obezitenin azalması, insülin direncinde ve inflamatuvar belirteçlerde azalmaya neden olur (218). Ancak kardiyometabolik riski azaltmak için sadece normal VKİ elde etmenin işe yaramadığını belirtmek önemlidir.

Diyet ve egzersizi birleştirmek, VKİ' de azalmaya ulaşmada her iki şekilde ayrı ayrı müdahale etmekten daha etkilidir. VKİ'nin azaltılmasında etkinlik gösteren spesifik yaşam tarzı hedefleri ise, su, süt veya yapay olarak tatlandırılmış içecekler ile şekerli tatlandırıcı kullanımı ve ekran süresini azaltmadır (219-221). Yaşam tarzı değişikliği ile MetS bileşenleri üzerindeki ilişki arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Basit şeker alımını azaltan diyet müdahaleleri, insülin üretimi için uyarıcıyı azaltabilir. Ek olarak, artan diyet lifi alımı karaciğere giden glisemik yükü azaltır. Artan fiziksel aktivite, MetS'ye karşı önleyici olan ve insülin duyarlılığını artıran mitokondriyal verimliliği artırır. Aktivite seviyeleri arttıkça, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres belirteçleri azalır, insülin

duyarlılığı artar, endotel fonksiyonu düzelir ve HDL konsantrasyonları artar (222). Günde en az 88 dakika orta ila kuvvetli fiziksel aktivite yapanların MetS'ye sahip olma olasılığı en düşük olarak bulunmuştur.

MetS risk faktörü bileşenlerinin tedavisi, birkaç kanıta dayalı kılavuzda iyi tarif edilmiştir. 2011 yılında yayınlanan NHLBI Uzman Paneli kılavuzlarının yazarları, çocuklarda ve ergenlerde dislipidemi ve hipertansiyonun diyet ve farmakoterapötik tedavisi için kanıta dayalı rehberlik sunmaktadır. Farmakoterapide sık olarak klinisyenler normal glikoz konsantrasyonları ile insülin direnci olan çocukları ve ergenleri tedavi etmek için metformin kullanmaktadır.(223) Bazı çalışmalar, metforminin VKİ ve insülin direnci olan ergenlerde insülin direnci skorunun homeostatik model değerlendirmesi üzerindeki yararlı etkilerini ortaya koymasına rağmen, bu çalışmalar sadece 6 ay uzunluğunda olması ve az sayıda denek içerimesi nedeniyle tam güvenilir bulunmamıştır (224). Pediyatrik diyabet topluluğunda, çocuklarda yaşam tarzı yönetimi dışında prediyabet tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Taramada prediyabet veya tip 2 diyabetes mellitus bulunan çocuklar, yönetim ve / veya izleme için bir pediatrik endokrinoloğa yönlendirilebilir (224).

2.3. Pentraksin (PTX)

Pentraksin (PTX), 250-300 milyon yıl önce at nalı yengecinden (*Limulus polyphemus*) birkaç farklı formu keşfedilmiş olan glikoproteinlerdir. Milyonlarca yıl önce keşfedilmesine rağmen, bu proteinlerin fonksiyonlarının anlaşılması 1900'li yılları bulmuştur (225). PTX terimi Yunanca "Penta" (beş) ve "Ragos" (meyveler) kelimelerinden köken almıştır.

Pentraksin ailesi, karboksi-terminal bölgesinde bulunan korunmuş sekiz aminoasit uzunluğunda "PTX domain", kalsiyuma bağlı ligand bağlama ve baklagil lektinlerine benzer farklı bir düzleştirilmiş β – jellyroll yapısı ile karakterize edilir. Beş özdeş, alt birimde oluşan akut faz reaktanları olup, yapı olarak siklik pentamerlerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil proteinlerdir (226).

Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır (227). İnterlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar araçların yanıt olarak hepatositlerde ürettiği yaklaşık 25- kDa 'lık CRP ve SAP kısa pentraksinler

olarak adlandırılır (228). Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi enflamatuvar uyarıcıya tepki olarak üretilen Nöronal pentraksin reseptörü (NPTXR), Nöronal pentraksin-1 (NPTX1), Nöronal pentraksin-2 (NPTX2), PTX 4 ve PTX-3 ise uzun PTX'ler olarak adlandırılır (229).

1990' larda keşfedilmiş olan PTX-3, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir. İnsan PTX-3 geni, 3.kromozomda q 25 bantına lokalize olmuştur. İki intron ve üç ekson içerir (230).

PTX-3, disülfid bağları ile stabilize olan sekiz alt birimden oluşur. Kuarterner yapının belirleyicisi proteinin N-terminal alanına lokalizedir. N-terminal bölgede sistein artıkları bulunur ve bunlar disülfid bağlarıyla bir aradadır. Proteinin kuarterner yapısının stabilizasyonu kovalent (disülfid) ve non-kovalent bağlar ile sağlanır (231). PTX-3, kısa pentaksinler ile 203 amino asitlik C- terminal bölgesi homolog iken N-terminal bölgesi farklıdır. N-terminal bölgesi 4 α - heliks yapıdan oluşmaktadır. N- glikozilasyon alanı C-terminal bölge üzerindeki Asn220 saptanmıştır. Asn220'de oligosakaritler kompleks ya da heterojen yapıda sialik ve fukozil şeker parçaları olabilir (232).

PTX-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP' ye benzeyen akut faz reaktanıdır. Ancak PTX-3 gen organizasyonu ve kromozomal yerleşim olarak; hücre kaynağı, indükleyici- uyaran ve ligand bağlama özellikleri açısından CRP ve SAP'dan farklıdır (231). PTX-3 kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolunun her üçünüde aktive eder.

Bilindiği gibi obezitesi olan bireylerde aşırı yağ dokusu birikimi, obezite bağlantılı insülin direnci, diyabet ve (KVH) patogeneğinde önemli bir rol oynadığı görülen kalıcı düşük dereceli inflamasyon durumu ile ilişkilidir (233). Doğal bağışıklık sisteminin bir molekülü olan uzun PTX-3'ün , art arda, enflamatuvar durumun güçlü bir biyobelirteçini temsil ettiği ve seçilen hasta gruplarında kardiyovasküler mortaliteyi tahmin ettiği gösterilmiştir (227, 234-239).

Monositler ve nötrofiller gibi bağışıklık hücreleri PTX-3'ün ana kaynaklarıdır, ancak düz kas hücreleri, mezengiyal hücreler, fibroblastlar, miyeloid hücreler PTX-3 üretimine katkıda bulunur (235-240). PTX-3'ün bu farklı ifadesi ve bir dizi farklı

ligand ile etkileşime girme kabiliyeti, PTX-3'ün çeşitli biyolojik fonksiyonlar sergilemesine izin verir (235). PTX-3, patojenlere karşı doğuştan gelen direnç yanıtındaki önemli rolüne ek olarak, anjiyogenez, aterosklerotik lezyon gelişimi, apoptotik hücre klirensi ve hücre dışı matris oluşumu dahil vasküler patoloji ile ilgili mekanizmalarda yer alır (241).

Yapılan çalışmalar ayrıca adipositlerin PTX-3 eksprese ettiğini ve PTX-3 adipoz doku ekspresyonunun kardiyovasküler risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14,21,23,242).

Günümüzde, dolaşımdaki PTX-3 seviyeleri ile adipozite ölçümleri arasındaki ilişki mevcut verilerdeki tutarsızlık nedeniyle belirsizdir. Bazı çalışmalarda pozitif yönde ilişkiler varken; bazı çalışmalarda ters yönde ilişki gösterilmiştir (14,21,23,23,26,242,243).

Özellikle, Ogawa ve ark.'ın (7) Japon toplumuna dayalı bir çalışma dışında, bu sonuçlar çoğunlukla küçük hasta materyallerinden elde edilmiştir (14,21,242). Yamasaki ve ark.'ın (25) Japonya'da yaptığı 1749 sağlıklı kişide yaptığı çalışmada PTX-3 seviyeleri kadınlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada PTX-3 seviyeleri trigliserit seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmış; MetS'li olmayan normal kilolu popülasyonda MetS'li hastalara oranla daha fazla saptanmıştır. Bu nedenle, yağ dokusu ve dolaşımdaki PTX-3 konsantrasyonları arasındaki ilişki hakkında girişimsel ve toplum temelli uzun dönemde yayınlanan veriler azdır.

Pentraksin-3 molekülünün inflamatuvar ya da non-inflamatuvar olup olmamasıyla çelişkiler hala daha devam etmektedir (244). Bu konu araştırmacıları PTX-3 molekülünün çeşitli hastalıklarla ilgisini saptamaya yöneltmiştir.

PTX-3 molekülünün endotel disfonksiyonu ve vasküler patoloji ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (14). Bu nedenle ilk olarak araştırmacılar PTX-3'ün kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştırmışlardır. Son on yılda, ateroskleroz ve akut miyokard enfarktüsü (AMI) gibi kardiyovasküler hastalıklarda PTX-3 seviyeleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. 2000 yılı başlarında, Peri ve ark. (245) AMI ile başvuran 37 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında; PTX-3'ün plazma düzeylerinin göğüs ağrısının başlamasından yaklaşık 6 saat kadar erken bir sürede

zirve yaptığını göstermiştir. Bundan dört yıl sonra da aynı araştırmacılar bu çalışmasını genişleterek üç aylık bir follow-up çalışmasında PTX-3 seviyelerinin kardiyometabolik risk ile uyumlu olduğunu gözlemlemişler, PTX-3 molekül seviyelerinin CRP ve nt-Brain Natriuretic Peptid(NT-BNP) düzeylerinden daha fazla prognostik olduğunu belirtmişlerdir (246).

Ek çalışmalar, bir AMI ile ilgisi olmayan akut ve kronik kalp yetmezliğinde prognostik bir biyobelirteç olarak PTX-3'ü tanıtmıştır (247,248).

Arterojenez sürecinde PTX-3'ü inceleyen çalışmalar, PTX-3'ün insan damar düz kas hücrelerinde aterosklerotik lipoproteinler ile eksprese edildiğini, hem insan endotel hücrelerinde hem de aktif monositlerde ve ileri aterosklerotik plaklarda yaygın olarak meydana geldiğini, doku faktörü ekspresyonunu düzenlediğini bulmuştur (249,250). Klinik olarak PTX-3'ün stabil olmayan anjina pectoris ve koroner arter stent içeri girmesinden sonra restenozda aktif olarak çalıştığı bulunmuştur. (251-253).

Pentaksin-3 molekülünün çalışma alanları sadece kardiyovasküler hastalıklarla sınırlı değildir. Angeli ve ark.(254) preeklampsili gebelerde yaptığı hastalarda artış PTX-3 seviyelerinin HELLP sendromu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dongel ve ark. (255) ise plevral efüzyon ve ampiyem sıvılarında PTX-3 seviyelerini karşılaştırmış, ampiyem sıvılarında benign olgulardan bariz bir şekilde PTX-3 seviyelerinin arttığını göstermiştir.

Çetin ve ark.(254) psöriatik çocuklarda yaptığı bir çalışmada psöriatik hastalarda PTX-3 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Ancak PTX-3 düzeyi ile psöriatik hastalarda kardiyovasküler parametreler arasında korelasyon bulunmamış fakat yine de kardiyovasküler risk açısından taranmada yardımcı olunabileceğini belirtmiştir.

Hamza ve ark.(257) obez çocuklarda NAYK ve PTX-3 seviyelerinin karşılaştırmış, PTX-3 seviyelerinin hepatosteatozun derecesi ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir.

2.3.1. Çocuklarda MetS ve Pentraksin -3 seviyeleri

Plazma PTX-3 konsantrasyonlarının yetişkinlerde akut miyokard enfarktüsü, kronik kalp yetmezliği ve MetS gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir. Toplam 57 obez ve fazla kilolu çocuk üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışmada, Chu ve ark. (29) PTX-3 ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Obezite ve MS, gelecekte çocuklar için kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir; bu nedenle, plazma PTX-3 konsantrasyonlarının obez çocuklarda MS'yi karakterize eden kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirmek mantıklı olacaktır. Obez çocuk ve ergenlerde PTX-3 düzeyleri ile MetS arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma Kardaş ve ark. (30) tarafından yapılmış olup MetS'li hastalarda PTX-3 seviyelerinin belirgin olarak artmış olarak bulmuşlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Ekim 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran yaşları 10-18 yıl arasında değişen obezite tanısı almış 72 hasta çalışmaya alındı. Yine aynı poliklinikte izlenen normal boy ve kiloda, sağlıklı, 33 çocukla kontrol grubu oluşturuldu. Genetik ya da metabolik hastalığı olanlar, sendromik obez çocuklar, bilinen kronik hastalığı olan ve kan tetkiklerini etkileyebilecek ilaç kullanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılar Modifiye DSÖ kriterleri kullanılarak 3 gruba ayrılarak incelendi. 37 hasta (17 erkek, 20 kız) obez ve MetS olan (OM+), 35 hasta (20 erkek, 15 kız) obez olan ama MetS olmayan (OM-), 33 hasta (21 erkek, 12 kız) ile kontrol grubu oluşturuldu. Etki büyüklüğü 0.2 ve % 80 güç için dahil edilmesi gereken minimum hasta sayısı olan 100 rakamının üzerinde hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Ebeveynler çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi, yazılı onam alındı. Çalışmaya katılanlara 13 soruluk anket yöneltildi. Özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait bilgiler ebeveynlerden elde edildi. Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 14/02/2019 tarih ve 2019-26-14/02 protokol no'lu kararıyla onanmıştır. Çalışmanın tüm aşamalarında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak hareket edilmiştir.

Fizik İnceleme, Antropometrik Özellikler ve Vital Bulgular

Fizik incelemede boy ölçümü ve vücut ağırlığı için NAN Baskül marka tartı ve boy ölçer kullanıldı. Ayakkabılar ile ağır kıyafetler çıkartılarak ölçümler yapıldı. Çalışmamızda kilo, boy ve VKİ persentillerini belirlemek adına Olcay Neyzi persentil eğrileri kullandık ve VKİ'nin ≥ 97 persentil üzeri olan hastaları obez olarak kabul ettik (41). VKİ, ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak elde edildi. Obezite tanımı için, Türk çocukları için oluşturulan VKİ eğrisi referans alındı ve 95 persentil üzeri olanlar obez olarak kabul edildi (41). Bel çevresi ölçümleri çocuklar ayakta dururken, ayakkabısız, ayaklar birleşik ve kollar serbest dururken alındı. Mezura esnek olmayan bir malzemeden seçilmiş olup ve hasta normal olarak nefes verdikten sonra alt kostal sınır ile iliak krest arasında ortasına yerleştirilerek ölçüldü. Bel

çevresi ölçümleri Hatipoğlu ve arkadaşlarının 7-17 yaş arası çocuklar üzerinde yaptıkları çalışma referans alındı (46).

Puberte varlığı Tanner evrelemesine göre belirlendi (258). Bel kalça oranı belin santimetre cinsinden ölçümünün kalçanın santimetre cinsinden ölçümüne bölünerek elde edildi. Rölatif ağırlık, hastanın kilosunun ideal kilosuna bölünmesiyle elde edildi. İdeal kilo ise boyunun 50 persentil olduğu yaşı 50 persentil kilosu olarak kabul edildi.

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, diastolik kan basıncı değeri Korotkoff faz 4-5 kabul edildi. Hastaların kan basıncı persentilleri, aynı yaş ve boy persentiline göre belirlenen Uluslararası Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubunun kan basıncı eğrisine göre belirlendi (259).

Kan Şekeri, Lipit, İnsülin ve PTX-3 Analizleri

Kan şekeri, lipit ve insülin analizleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00-08:30 arasında alındı. Çocuklardan 3 cc'lik venöz kan örneği alınıp, açlık kan örneklerinde insülin, glukoz, total kolesterol, trigliserit (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) düzeyleri incelendi. Serum açlık kan şekeri düzeylerinin ölçümü enzimatik kolorimetrik ölçümle glukoz oksidaz yöntemi ile Roche/Hitachi modüler P cihazında aynı firmanın glukoz kiti (Roche Diagnostic GmbH Mannheim Germany) ile çalışıldı. HDL düzeylerinin ölçümü enzimatik kolorimetrik ölçümle Roche/Hitachi Modüler P cihazında Roche Cobas HDL plus 3. kuşak kiti (Roche Diagnostic GmbH Mannheim Germany) ile çalışıldı. LDL düzeylerinin ölçümü homojen kolorimetrik enzim testi ile Roche/Hitachi Modüler P cihazında aynı firmanın LDL-C plus 2. kuşak kiti (Roche Diagnostic GmbH Mannheim Germany) ile çalışıldı. Serum TG düzeylerinin ölçümü enzimatik kolorimetrik ölçüm ile Roche/Hitachi Modüler P cihazında aynı firmanın trigliserit kiti (Roche Diagnostic GmbH Mannheim Germany) ile çalışıldı. Serum kolesterol düzeylerinin ölçümü

enzimatik kolorimetrik ölçüm ile Roche/Hitachi Modüler P cihazında aynı firmanın kolesterol kiti (Roche Diagnostic GmbHMannHeimGermany)ile çalışıldı.

Serum insülin düzeylerinin ölçümü Elektrokemiluminesans İmmün Assay (ECLIA) Sandviç yöntemi ile Roche Elecsys 2010 cihazında aynı firmaya ait insülin kiti (Roche Diagnostic GmbH MannHeim Germany) ile çalışıldı. PTX-3 için tüm hastalardan beş mililitre periferik venöz kan alındı ve hastaneye yatırıldığı sırada EDTA kaplı vakumlama tüplerine yerleştirildi. Bundan hemen sonra santrifüjleme ile ayrıldı ve sonrasında -70°C'de saklandı. Üreticinin protokolünü takip ederek The Boster Picokine Human PTX-3 Pre-Coated ELISA kitleri kullanılarak sandviç enzim immünoassay ile ölçülerek PTX-3 seviyelerine ulaşıldı. Test içi ve testler arası PTX-3 varyasyon katsayıları %8-10'du. Plazma örnekleri için PTX-3 testinin duyarlılığı 0,10 pg/mL'di.

Metabolik sendrom tanımlamaları

Çalışmamızda MetS tanımlanmasında modifiye DSÖ kriterleri kullanılmıştır (45). Buna göre aşağıdaki beş kriterden üçünün sağlanması MetS tanısı koymak için yeterlidir.

Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1- Obezite: VKİ ≥ 95 . Persentil
- 2- Bozulmuş açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl
- 3- Dislipidemi: 11 yaş ve altı için HDL < 35 mg/dl, erkeklerde > 108 mg/dl, kızlarda > 114 mg/dl, 12 yaş ve üzeri için HDL < 35 mg/dl, her iki cinste de > 138 mg/dl
- 4- Hipertansiyon: Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 95 . Persentil

Belirlenen 3 grup modifiye DSÖ ye göre yapılandırıldı ancak aynı zamanda diğer yaygın kullanılan MetS kriterleri olan International Diabetes Federation (IDF) ve National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII)'e göre de PTX-3 düzeyleri değerlendirildi. IDF'ye göre obezite olmak şartıyla 2 ya da daha fazla, NCEPATPIII'e göre ise 3 ya da daha fazla tanı kriterinin olması tanı koydurucuydu (Tablo 5 ve Tablo 7).

Hepatik yağlanmayı belirlemek için karaciğer ultrasonografi uygulandı. Karaciğer steatozunun derecelendirilmesi, karaciğer parlaklığı, karaciğer ve böbrek arasındaki kontrast, intrahepatik damarların ultrasonografik görünümü, karaciğer parankimi ve diyafram gibi bazı ultrasonografi özellikleri kullanılarak elde edildi. Steatozu değerlendirilmesi:

Evre 0: Karaciğerin ekoteksturu normal olduğunda hepatosteatoz yok

Evre 1: Diyaframın ve portal ven duvarının normal görüntülenmesi ile karaciğer ekojenitesinde hafif ve yaygın bir artış olduğunda hafif

Evre 2: Portal ven duvarı ve diyaframın hafif bozulmuş görünümü ile karaciğer ekojenitesinde orta derecede bir artış olması durumunda orta

Evre 3: Portal ven duvarı, diyafram ve sağ karaciğer lobunun arka kısmı yetersiz veya hiç görselleştirilmemiş karaciğer ekojenitesinde belirgin bir artış olması durumunda şiddetli olarak puanlandı (260).

İnsulin resistansı ölçümü HOMA-IR index kullanılarak elde edildi (261). Ölçüm $[HOMA-IR = \text{açlık insulin } (\mu U/mL) \times \text{açlık glukoz } (mg/dL)/405]$ formülü kullanılarak hesaplandı ve 2,7'nin üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi (262).

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS (Version 21,0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) yazılımı ile gerçekleştirildi. Görsel ve analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk's Test) değişkenlerin normal dağılımını belirlemek için kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralık olarak, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çalışma grupları, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için One-way Anova kullanılarak ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için ise Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası farkın değerlendirilmesinde, post-hoc testi olarak normal dağılım gösteren değişkenler için Tukey HSD, normal dağılmayan değişkenler için ise Tamhane testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. PTX-3 için farklı yöntemler ve kitler

kullanıldığından, eşik değeri literatürde açıkça belirtilmemiştir. Receiver operating characteristic (ROC) analizi ile elde edilen 1276 pg/mL eşik değeri, yüksek ve düşük PTX-3 gruplarını oluşturmada bize yardımcı oldu. >1276 pg/mL değerine sahip hastalar yüksek PTX-3 grubu (s=31), 1276 pg/mL'den düşük olan değerlere sahip hastalar düşük PTX-3 grubu (s=74) olarak belirlendi ve bu iki grubun MetS kriterleri ve karaciğer yağlanma evreleri karşılaştırıldı. P değeri 0,05'den küçük olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaş, cinsiyet ve gruplar arası farklılıklar

Çalışmaya 58'i (%55) erkek, 47'si (%47) kız olan toplam 105 çocuk olgu katıldı. Olguların yaşları 10 ile 18 arasında değişmekte idi. Katılımcılar 3 gruba ayrılarak incelendi. 37 hasta (17 erkek, 20 kız) obez ve MetS olan (OM+); 35 hasta (20 erkek, 15 kız) obez ama MetS olmayan (MetS-); 33 sağlıklı çocuk (21 erkek, 12 kız) ile kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. (yaş için $p=0,185$, cinsiyet için $p=0,319$) (tablo 9)

Tablo 9: Yaş, cinsiyet ve gruplar arası farklılıklar

		OM+	OM-	Kontrol	p
Yaş (yıl)		13,4±2,5	12,6±2,3	13,6±2,4	0,185
Cinsiyet n(%)	Kız	20 (54,1)	15 (42,9)	12 (36,4)	0,319
	Erkek	17 (45,9)	20 (57,1)	21 (63,6)	

* Değerler ortalama±SD olarak belirtilmiştir

Antropometrik özellikler vital bulgular

Tablo 10'da çalışmaya katılanların antropometrik ölçümleri sunulmaktadır. Bel çevresi açısından ise 3 grup arasında fark mevcuttu ($p<0,001$). İkili olarak değerlendirildiğinde ise OM+ olanlarda belçevresi OM- olanlara göre daha fazlaydı. ($99,2±11,9$ vs. $88,2±10,4$, $p<0,001$) Ayrıca bu iki grubun ortalaması da sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranlarda çevresine sahipti. ($95,8±11,3$ vs. $73,6±10,2$, $p<0,001$). Kalça çevresi için ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,352$).

Tablo 10: Grupların antropometik özelliklerin karşılaştırılması*

Değişkenler	OM+ (n=37)	OM- (n=35)	Kontrol (n=33)	p değeri
Yaş, yıl	13,4±2,5	12,6±2,3	13,6±2,4	0,185
Boy, cm	158,5±12,0 (123-179)	158,8±12,1 (124-179)	162,8±11,6 (120-189)	0,260
Kilo, kg	78,7±13,2 (51-99)	75,1±13,7 (39-113)	53,7±11,9 (32-73)	<0,001
Kilo, SS	3,96±1,34 (2,3-6,5)	2,74±1,34 (2,0-4,26)	0,53±0,51 (-0,7-1,9)	<0,001
Rölatif ağırlık	147,0±20,5 (122-186)	145,5±17,5 (120-181)	98,2±12,5 (69-116)	<0,001
VKİ	31,7±3,0 (26,3-38)	30,3±3,3 (23-36,3)	20,2±2,3 (15,09-22)	<0,001
Bel çevresi, cm	99,2±11,9 (74-118)	88,2±10,4 (67-110)	73,6±10,2 (51-88)	<0,001
Kalça çevresi, cm	107,9±10,8 (89-124)	104,6±18,4 (73-117)	89,0±10,9 (65-98)	0,352
Bel-kalça oranı	0,92±0,11 (0,82-1,43)	0,85±0,10 (0,72-0,96)	0,82±0,04 (0,44-0,85)	<0,001

Dipnot: İkili karşılaştırma

Kilo - OM (+) / OM(-), p=0,280; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p< 0,001

Kilo standart sapma - OM (+) / OM(-), p<0,001; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p<0,001

Rölatif ağırlık - OM (+) / OM(-), p=0,748; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p< 0,001

VKİ - OM (+) / OM(-), p=0,060; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p< 0,001

Bel çevresi - OM (+) / OM(-), p<0,001; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p< 0,001

Bel kalça oranı - OM (+) / OM(-), p=0,006; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p= 0,205

* Değerler ortalama±SD (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Hastaların puberte durumu değerlendirildiğinde OM+ grupta 32 hasta, OM- grupta ise 24 hastanın pubertede olduğu görüldü. Pubertede olma durumu, gruplar arasında karşılaştırıldığında belirgin farklılık tespit edilmedi.(p=0,184)

Tablo 11: Grupların puberte durumları

Değişkenler n(%)	OM+ (n=37)	OM- (n=35)	Kontrol (n=33)	p değeri
Pubertal	32 (86,5)	24 (68,6)	26 (78,8)	0,184
Prepubertal	5(13,5)	9(31,4)	7 (21,2)	

Tablo 12’de gruplar arası tansiyon değerleri hem sayısal hem de persentiller açısından karşılaştırmaktadır. SKB açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. İkili gruplar şeklinde kıyaslandığında ise OM+ olanla OM- grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı seviyede değildi. ($123,7 \pm 9,7$ vs. $120,1 \pm 9,3$, $p=0,109$) OM- ile kontrol grubu arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($120,1 \pm 9,3$ vs. $116,5 \pm 6,0$, $p=0,069$). İkili grup karşılaştırmalarında sadece OM+ ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı derecede fark vardı. ($123,7 \pm 9,7$ vs. $116,5 \pm 6,0$, $p<0,001$). Gruplar arasında DKB açısından anlamlı fark bulunmadı

Tablo 12: Gruplar arası kan basıncı değerlerinin ve persentillerinin karşılaştırılması

Değişkenler	OM+ n=37	OM- n=35	Kontrol n=33	p değeri
SKB, mmHg*	$123,7 \pm 9,7$	$120,1 \pm 9,3$	$116,5 \pm 6,0$	0,003
SKB >95 persentil, n(%)	21 (56,7)	11 (31,4)	3 (9,1)	0,007
DKB, mmHg	$79,3 \pm 6,2$	$77,1 \pm 5,2$	$77,4 \pm 5,2$	0,200
DKB >95 persentil, n(%)	12 (32,4)	7 (20,0)	3 (9,1)	0,154

Kısaltmalar: SKB, sistolik kan basıncı; DKB diastolik kan basıncı * Değerler ortalama $\pm$ SD olarak belirtilmiştir

Grupların laboratuvar değerleri ve hepatik yağlanma açısından karşılaştırılması

Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir. Buna göre insulin seviyesi ($p<0,001$), HOMA-IR düzeyi ($p<0,001$), TG ($p<0,001$) ve HDL seviyesi ($p=0,001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İnsulin seviyesi için 3 grubun her birisi arasında istatistiksel fark mevcuttu (OM+ vs. OM-, $p<0,001$ / OM+ vs. kontrol, $p<0,001$ / OM- vs. kontrol, $p=0,011$). HOMA-IR açısından ise yine 3 grubun herbiri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark vardı

(OM+ vs. OM-, $p<0,001$ / OM+ vs. kontrol, $p<0,001$ / OM- vs. kontrol, $p=0,043$). TG için OM- ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak fark yoktu (OM+ vs. OM-, $p<0,001$ / OM+ vs. kontrol, $p<0,001$ / OM- vs. kontrol, $p=0,298$). HDL için ise OM+ ile diğer iki grup arasında fark mevcuttu (OM+ vs. OM-, $p=0,012$ / OM+ vs. kontrol, $p=0,001$ / OM- vs. kontrol, $p=0,696$). PTX-3 açısından ise OM+ olan grupta hem OM- grubuna göre hem de kontrol grubuna göre belirgin şekilde ortalaması daha yüksekti. (2607 ± 3386 , $662,1\pm812,4$, $626,7\pm605,2$ sırasıyla, $p=0,002$). Diğer kan parametreleri arasında istatistiksel fark mevcut değildi.

Tablo 13: Grupların laboratuvar değerleri karşılaştırılması

Değişkenler	OM+ n=37	OM- n=35	Kontrol n=33	p değeri
WBC, $10^3/\mu\text{L}$	$7,70\pm1,79$	$7,19\pm1,61$	$8,06\pm1,95$	0,139
İnsulin, MIU/L	$30,9\pm12,9$	$17,3\pm6,4$	$10,9\pm4,2$	<0,001
HOMA-IR	$7,45\pm4,36$	$4,22\pm1,77$	$2,54\pm0,93$	<0,001
Glukoz, mg/dL	$99,5\pm13,0$	$97,2\pm8,9$	$93,5\pm7,8$	0,071
TG, mg/dL	$160,0\pm55,2$	$110,8\pm37,8$	$95,0\pm33,4$	<0,001
Kolesterol, mg/dL	$150,1\pm37,4$	$138,2\pm29,7$	$128,5\pm34,5$	0,075
HDL, mg/dL	$40,2\pm13,6$	$48,2\pm9,6$	$50,5\pm13,6$	0,001
LDL, mg/dL	$94,5\pm42,9$	$75,7\pm30,0$	$76,8\pm21,8$	0,081
PTX-3, pg/mL	2607 ± 3386	$662,1\pm812,4$	$626,7\pm605,2$	0,002

Dipnot: İkili karşılaştırmalar

Insulin OM (+)/OM(-), $p<0,001$; OM(+)/Kontrol, $p<0,001$; OM(-) / Kontrol, $p<0,001$

HOMA-IR OM (+)/OM(-), $p<0,001$; OM(+)/Kontrol, $p<0,001$; OM(-)/Kontrol, $p<0,001$

TG OM (+) / OM(-), $p<0,001$; OM(+)/Kontrol, $p<0,001$; OM(-) / Kontrol, $p=0,073$

HDL OM (+)/OM(-), $p=0,008$; OM(+)/Kontrol, $p=0,003$; OM(-) / Kontrol, $p=0,578$

PTX-3 OM (+) / OM(-), $p=0,001$; OM(+)/Kontrol, $p=0,001$; OM(-) / Kontrol, $p=0,840$

Kısaltmalar: WBC, HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein, TG, trigliserid, PTX-3, pentraksin 3 *Değerler ortalama $\pm$ SD olarak belirtilmiştir

Çalışmamızda karaciğer yağlanma seviyeleri gruplara göre değerlendirilmiştir. Üç grubun da kendi arasında istatistiksel seviyeye ulaşan fark mevcuttu (OM+ ile OM-, $p=0,003$ / OM+ ile kontrol, $p<0,001$ / OM- ile kontrol, $p=0,006$). (Tablo 14).

Tablo 14: Gruplara göre karaciğer yağlanma evrelerinin karşılaştırılması

Hepatik yağlanma, n(%)	OM+ n=37	OM- n=35	Kontrol n=33	p değeri
Yok	3 (8.1)	12 (34.3)	33 (100)	<0,001
Evre 1	19 (51.4)	20 (57.1)	0 (0)	
Evre 2	12 (32.4)	3 (8.6)	0 (0)	
Evre 3	3 (8.1)	0 (0)	0 (0)	

Dipnot: İkili karşılaştırma OM (+) / OM(-), $p=0,003$; OM(+) / Kontrol, $p<0,001$; OM(-) / Kontrol, $p=0,006$

Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ve kriterlerinin karşılaştırılması

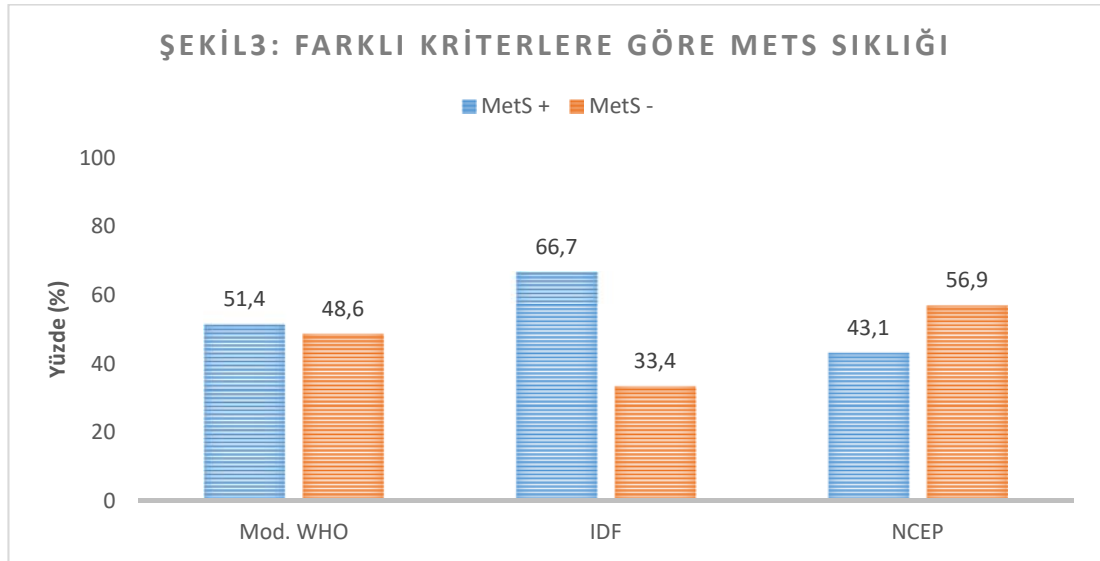
Çalışmaya katılan obez çocukların antropometrik ve laboratuvar verileri metabolik sendrom açısından değerlendirildi. Metabolik sendrom tespiti ve istatistiksel değerlendirme için modifiye DSÖ kriterleri kullanıldı. Tablo 15 bu kriterlere göre MetS tanı kriterlerini karşılayan hastaların sayısı görülmektedir. Çalışma popülasyonumuzun %35,2'si modifiye DSÖ'ye göre MetS kriterlerini karşılarken, bu durum IDF için % 46,4, NCEP-ATPIII için ise % 29,3 idi. Modifiye DSÖ'ye göre OM+ gruptan 6 hasta IDF'ye göre MetS değilken, OM+ olmayan gruptan 18 hasta MetS olarak değerlendirildi. NCEP/ATPIII kriterleri kullanıldığında, modifiye DSÖ'ye göre MetS olan 37 hastanın 9 tanesi NCEP/ATPIII'e göre MetS değildi. OM- grubundan ise 3 hasta NCEP/ATPIII'e göre MetS olarak belirlendi.

Tablo 15: Gruplara göre çeşitli metabolik sendrom kriterlerini sağlayan kişi sayısı

	OM+	OM-
Modifiye DSÖ	n:37	n:35
NCEP/ATPIII	n:31	n:41
IDF	n:49	n:23

Şekil 3’de bu çalışmada kullandığımız modifiye DSÖ kriterleriyle diğer sık kullanılan IDF ve NCEP/ATPIII kriterlerini karşılayan olguların oranı karşılaştırılmıştır.

Şekil 3: Farklı Kriterlere Göre Çalışma popülasyonunda MetS Sıklık Oranları



Tablo 16: Grupların Modifiye DSÖ Ölçütlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	OM+ n=37	OM- n=35	Kontrol n=33	p değeri
Total MetS Ölçütü	3,29±0,51	1,60±0,49	0,48±0,56	<0,001
VKİ, n (%)	37 (100)	35 (100)	0 (0)	<0,001
HDL, n (%)	18 (48,6)	6 (17,1)	4 (12,1)	<0,001
Trigliserid, n (%)	33 (89,2)	9 (25,7)	6 (18,2)	<0,001
Glukoz, n (%)	9 (24,3)	3 (8,6)	2 (6,1)	<0,048
Tansiyon, n (%)	21 (56,7)	11 (31,4)	3 (9,0)	<0,001

Dipnot: İkili karşılaştırmalar

Total Mets Ölçütü OM (+) / OM(-), p<0,001; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p<0,001

VKİ OM (+) / OM(-), p=1,000; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p<0,001

HDL OM (+) / OM(-), p=0,005; OM(+) / Kontrol, p=0,001; OM(-) / Kontrol, p=0,559

TG OM (+) / OM(-), p<0,001; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p=0,454

Gkuloz OM (+) / OM(-), p=0,073; OM(+) / Kontrol, p=0,036; OM(-) / Kontrol, p=0,692

Tansiyon OM (+) / OM(-), p<0,001; OM(+) / Kontrol, p<0,001; OM(-) / Kontrol, p=0,246

Kısaltmalar: VKİ, vücut kitle indeksi; HDL, highdensity lipoprotein

Tablo 16’da modifiye DSÖ ölçütlerinin karşılaştırılması mevcuttur. OM+ olanlarda diğer iki gruba oranla daha fazla ölçüt mevcuttu (ikisi için de p<0,001). Buna ek olarak OM- olanlar da kontrol grubuna göre daha fazla kritere sahipti (p<0,001). Fakat bu fark VKİ kriterinden kaynaklanmaktaydı. Diğer 4 parametrede bu iki grup arasında istatistiksel fark mevcut değildi

Gruplar arasında obez akrabaların değerlendirilmesi

Tablo 17’de obez akrabalar değerlendirildi. Buna göre MetS olan ve olmayan obez çocuklarda ailede minimum bir yakınında obez hasta olma oranı %73,8 iken, sağlıklı çocuklarda bu oran %39,4’tü (p=0,003). Tek tek yakınlık derecesine göre kıyaslamada ise oran farkı varken istatistiksel anlama ulaşmadı.

Yaşam tarzlarının karşılaştırılması

Grupların sosyokültürel, demografik özellikleri ve yaşam tarzları karşılaştırıldı (Tablo 18). Buna göre OM+ ve OM- olan gruplarda farklılık görülmemekle birlikte bu iki grupta kontrol grubuna kıyasla spor yapma alışkanlığı açısından fark vardı. Spor yapma sıklığı, obezlerde haftada >3 saat oranı %15,4 iken, normal çocuklarda bu oran %42,5'ti ($p=0,034$). Okula gidiş, televizyon izleme sıklığı, gelir durumu, evde yaşayan kişi sayısı açısından ise gruplar arasında ciddi fark yoktu.

Beslenmenin karşılaştırılması

Anket sonucu elde edilen çalışma popülasyonunun beslenme alışkanlıkları Tablo 19'da görülmektedir. Buna göre genel beslenme alışkanlıklarında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark mevcut değildi. Fakat istatistiksel anlama ulaşmasa da OM+ olan grupta diğer gruplara göre daha fazla unlu tüketim (%51,4 vs. %38,2) ve daha fazla abur-cubur kullanımı (%45,9 vs. %39,8) mevcuttu.

Tablo 17: Gruplar arası soygeçmiş bilgilerinin karşılaştırılması

Değişkenler n(%)	OM+ n=37	OM- n=35	Kontrol n=33	p değeri
Ailede obez varlığı	26 (70,3)	22 (77,1)	13 (39,4)	0,003
Anne obez,	10 (27,0)	10 (28,6)	5 (15,2)	0,366
Baba obez,	4 (10,8)	7 (20,0)	2 (6,1)	0,205
Kardeş obez,	4 (10,8)	3 (8,6)	4 (12,1)	0,889
Anneanne obez,	8 (21,6)	11 (31,4)	4 (12,1)	0,157
Babanne obez,	9 (24,3)	9 (25,7)	6 (18,2)	0,735
Dede obez,	6 (16,2)	6 (17,1)	2 (6,1)	0,330
Hala obez,	6 (16,2)	8 (22,9)	2 (6,1)	0,153
Teyze obez,	12 (32,4)	8 (22,9)	5 (15,2)	0,235
Dayı obez,	6 (16,2)	5 (14,7)	2 (6,1)	0,393
Amca obez,	1 (2,7)	4 (11,8)	1 (3,0)	0,188
Kuzen obez,	11 (29,7)	6 (17,6)	3 (9,1)	0,088

Grupların PTX-3 değerlerine göre değerlendirilmesi

Pentraksin-3 değerlerine göre gruplar belirlendi. En iyi eşik değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı.(Şekil 4) Buna göre PTX-3 değer, >1276 pg/mL olan değerlere sahip olan çocuklar yüksek grup, <1276 pg/mL olanlar ise düşük grup olarak düzenlendi. PTX-3 düzeyine göre gruplar metabolik sendrom ölçütlerine göre de değerlendirildi. PTX-3 düzeyleri; VKİ, bel çevresi, SKB ve DKB açısından değerlendirildiğinde sadece bel çevresinde (p=0,026) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Bu iki grup laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde insulin (p<0,001), HOMA-IR (p=0,004), HDL (p=0,001) ve TG (p=0,018) seviyeleri açısından gruplar arasında fark mevcuttu. Diğer parametreler açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.(Tablo 20).

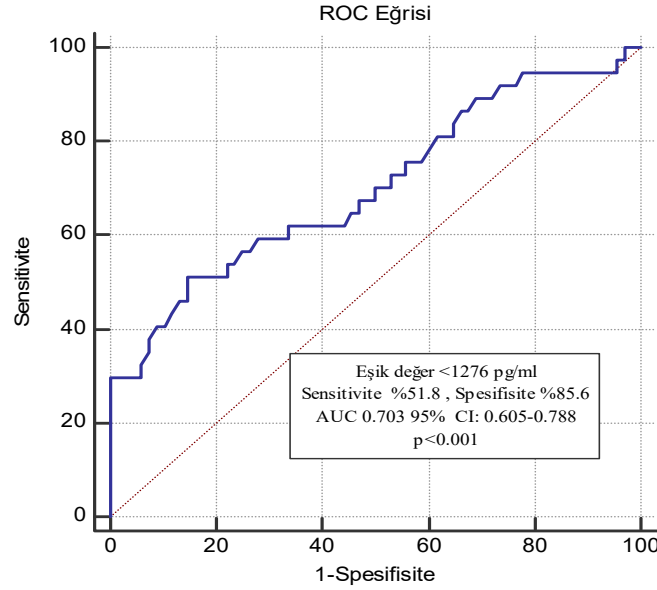
Tablo 18: Gruplara göre yaşam şeklinin karşılaştırılması

Değişkenler	OM+ S=37	OM- S=35	Kontrol S=33	p değeri
Okula gidiş, n (%)				0,561
Servis	19 (51,4)	20 (57,1)	13 (39,4)	
Otobüs	8 (21,6)	5 (14,3)	8 (24,2)	
Yürüyerek	8 (21,6)	8 (22,9)	10 (30,3)	
Bisiklet	1 (2,7)	0 (0)	2 (6,1)	
Otomobil	1 (2,7)	2 (5,7)	0(0)	
Spor yapma, n (%) (saat/hafta)				0,110
yok	10 (27,0)	7 (20,0)	5 (15,2)	
1-2 saat	22 (59,5)	22 (62,9)	14 (42,4)	
3-4 saat	5 (13,5)	5 (14,3)	12 (36,4)	
>5 saat üzeri	0 (0)	1 (2,9)	2 (6,1)	
Televizyon izleme, n (%) (saat/gün)				0,594
yok	3 (8,1)	0 (0)	1 (3,0)	
1-2	8 (21,6)	12 (34,3)	10 (30,3)	
3-4	15 (40,5)	12 (34,3)	11 (33,3)	
>5 saat	11 (29,7)	11 (31,4)	11 (33,3)	
Gelir seviyesi, n (%)TL				0,288
<2000	15 (40,5)	14 (40,0)	10 (30,3)	
2000-3000	3 (8,1)	5 (14,3)	9 (27,3)	
>3000	19 (51,4)	16 (45,7)	14 (42,4)	
Oda, var n (%)	23 (63,2)	23 (65,7)	22 (66,7)	0,916
Yaşayan kişi	4,84 ±1,75	4,17 ±1,33	4,45 ±1,12	0,149

Tablo 19: Grupların Beslenme Alışkanlıklarına Göre Karşılaştırılması

Değişken	OM+ n= 37	OM- n=35	Kontrol n=33	p değeri
Kahvaltı, n(%) (gün/hafta)				0.308
1-2	7 (18,9)	9 (25,7)	5 (15,2)	
3-4	11 (29,7)	3 (8,6)	9 (27,3)	
5-6	5 (13,5)	3 (8,6)	4 (12,1)	
7	14 (37,8)	20 (57,1)	15 (45,5)	
Hazır gıda, n (%) (gün/hafta)				0,899
yok	4 (10,8)	4 (11,4)	4 (12,1)	
1-2	16 (43,2)	15 (42,9)	17 (51,5)	
3-4	9 (24,3)	7 (20,0)	8 (24,2)	
>5	8 (21,6)	9 (25,7)	4 (12,1)	
Besin türü, n (%) (öğün/gün)				0,447
sebze	8 (21,6)	7 (20,0)	9 (27,3)	
et	9 (24,3)	9 (25,7)	12 (36,4)	
Unlu gıda	19 (51,4)	15 (42,9)	11 (33,3)	
bakliyat	1 (2,7)	4 (11,4)	1 (3,0)	
Ara öğün, n (%) (öğün/gün)				0,979
Abur-cubur	17 (45,9)	14 (40,0)	13 (39,4)	
Meyve-kuru	13 (35,1)	13 (37,1)	13 (39,4)	
yok	7 (18,9)	8 (22,9)	7 (21,2)	
Ekmek kullanımı, n (%) (tane/gün)				0,260
<1	2 (5,4)	2 (5,7)	5 (15,2)	
1	15 (40,5)	15 (42,9)	17 (51,5)	
2	12 (32,4)	11 (31,4)	10 (30,3)	
3	8 (21,6)	7 (20,0)	1 (3,0)	
Öğün sayısı, n (%) (öğün/gün)				0,169
2	16 (43,2)	17 (48,6)	8 (24,2)	
3	18 (48,6)	14 (40,0)	23 (69,7)	
4	3 (8,1)	4 (11,4)	2 (6,1)	
Atlanan öğün,n(%)				0,213
yok	21 (56,7)	18 (51,4)	25 (75,8)	
sabah	8 (21,6)	8 (22,9)	2 (6,1)	
öğle	6 (16,2)	9 (25,7)	5 (15,2)	
Akşam	2 (5,4)	0 (0)	1 (3,0)	
Su kullanımı, n (%) (litre/gün)				0,833
<1	1 (2,7)	2 (5,7)	1 (3,0)	
1-2	12 (32,4)	14 (40,0)	14 (42,4)	
>2	24 (64,9)	19 (54,3)	18 (54,5)	

Şekil 4: PTX-3'ün MetS'i predikte edebilme değerin belirlenmesi için ROC analizi



Metabolik sendrom ölçütleri ve laboratuvar parametrelerinin PTX-3 seviyeleri ile korelasyon karşılaştırılması ise Tablo 20'de gösterilmektedir. PTX-3 düzeylerine göre VKİ ($r=0,278$, $p=0,004$), bel çevresi ($r=0,276$, $p=0,004$), bel/kalça oranı ($r=0,194$, $p=0,048$) ve SKB ($r=0,147$, $p=0,137$) pozitif düşük dereceli korelasyon saptanırken, rölative ağırlıkta ($r=0,095$, $p=0,337$) pozitif orta dereceli korelasyon görülmekteydi. Laboratuvar parametrelerine göre PTX-3 ile LDL ($r=0,301$, $p=0,002$) arasında pozitif orta dereceli korelasyon görülmekteydi. Diğer laboratuvar parametreleri olan HOMA-IR ($r=0,242$, $p=0,013$) ve TG ($p=0,228$, $p=0,19$) ile PTX-3 ile düşük dereceli korelasyon bulundu. HDL ($r=-0,303$, $p=0,002$) ile PTX-3 seviyeleri arasında ise orta dereceli negatif korelasyon olduğu görülmekteydi (Tablo 21).

Tablo 20: Pentraksin gruplarına göre metabolik sendrom ölçütlerinin karşılaştırılması*

Değişken	Yüksek PTX-3 n=31	Düşük PTX-3 n=74	p değeri
VKİ kg/m ²	29,5±5,401	26,8±5,91	0,093
Bel Çevresi,cm	92,4±12,7	85,4±15	0,026
SKB, mmHg	122,8±10,7	119,5±7,8	0,198
DKB, mmHg	79,5±5,4	77,3±5,6	0,072
İnsulin, MIU/L	28,6±15,9	16,5±7,9	<0,001
HOMA-IR	6,9±5,0	3,9±2,0	0,004
Açlık glukozu, mg/dL	98,3±14,5	96,2±8,2	0,348
LDL, mg/dL	93,8±45,3	78,0±27,4	0,078
HDL, mg/dL	39,7±12,0	48,7±11,5	0,001
Trigliserid, mg/dL	144,7±63,3	114,1±63,0	0,018
Total kol., mg/dL	134,9±39,7	141,3±33,0	0,397

Kısaltmalar: HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein, TG, trigliserid, PTX-3, pentraksin 3, VKİ, vücut kitle indeksi, DKB: sdiyastolik kan basıncı SKB: sistolik kan basıncı

* Değerler ortalama±SD olarak belirtilmiştir

Karaciğer yağlanması açısından da PTX-3 grupları arasında fark vardı ve yüksek PTX 3 grubunda daha fazla oranda karaciğer yağlanmasına sahip olan olgu tespit edildi (Tablo 22). Yüksek PTX grubunda evre 0 oranı %25,8, evre 1 oranı %38,7, evre 2 oranı %29,0, evre 3 oranı %6,5 idi. Aynı oranlar düşük PTX-3 grubunda sırasıyla %54,1, %36,5, %8,1 ve %1,4 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel anlama ulaştı (p=0,006).

Tablo 23'te PTX-3 gruplarına göre modifiye DSÖ ölçütlerinin karşılaştırılması yapıldı. Buna göre yüksek PTX-3 grubunda daha az HDL (p<0,001), daha yüksek kan basıncı (p=0,015) ve artmış açlık kan glukozu (p=0,016) kriterlerinin varlığı saptandı. Şekil 5'de ise PTX 3 gruplarına göre modifiye DSÖ, IDF ve NCEP/ATPIII kriterleri kıyaslandı. Her üç kriter gruplamasında da PTX-3 yüksek grupta, düşük gruba göre daha fazla MetS tanısı alan hasta mevcuttu. Bu hastaların yüzdesine

bakıldığında; modifiye DSÖ için % 64,5 vs. %23,0, $p<0,001$; IDF için %64,5 vs %39,2, $p=0,018$; NCEP/ATPIII için %58,1 vs. %17,6, $p<0,001$; oranları elde edildi

Tablo 21: PTX-3 seviyelerinin metabolik sendrom kriterleri ile karşılaştırılması*

	r	p değeri
VKİ (kg/m ²)	0,278	0,004
Bel Çevresi (cm)	0,276	0,004
Rölatif Ağırlık	0,095	0,337
Bel/kalça oranı	0,194	0,048
SKB (mmHg)	0,147	0,137
HDL (mg/dl)	-0,303	0,002
Kolesterol (mg/dl)	-0,050	0,614
Trigliserit (mg/dl)	0,228	0,019
LDL (mg/dl)	0,301	0,002
HOMA-IR	0,242	0,013

Kısaltmalar: HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein, TG, trigliserid, PTX-3, pentraksin 3, VKİ, vücut kitle indeksi, DKB: sdiyastolik kan basıncı SKB: sistolik kan basıncı

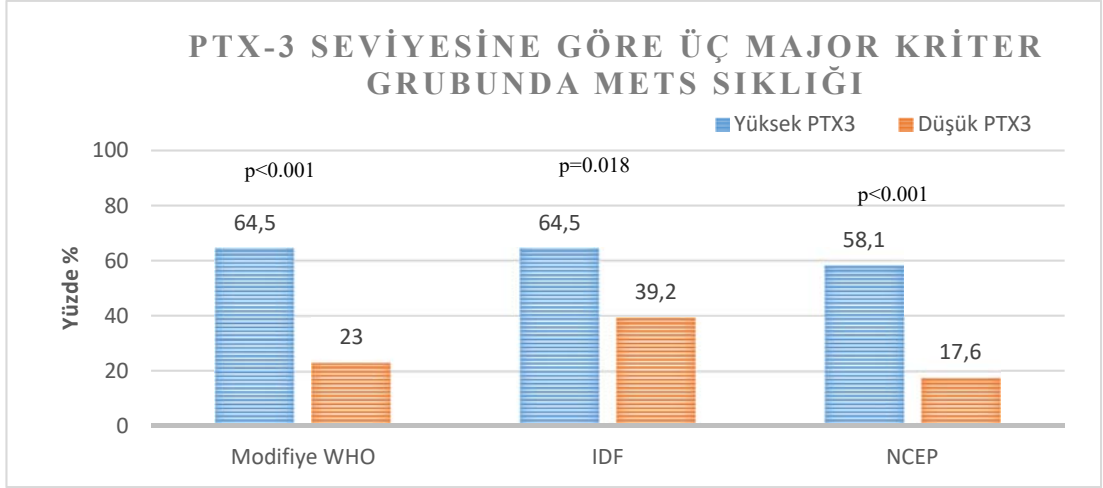
Tablo 22: PTX-3 gruplarına göre karaciğer yağlanma oranları

	Yüksek PTX-3 n=31	Düşük PTX-3 n= 74
Evre 0	8 (25,8)	40 (54,1)
Evre 1	12 (38,7)	27 (36,5)
Evre 2	9 (29,0)	6 (8,1)
Evre 3	2 (6,5)	1 (1,4)

Tablo 23: Yüksek ve düşük PTX 3 gruplarının modifiye DSÖ MetS ölçütlerinin varlığına göre karşılaştırılması

	Yüksek PTX-3 n=31	Düşük PTX-3 n= 74	p değeri
HDL	16 (51,6)	12 (16,2)	<0.001
TG	17 (54,8)	31 (41,9)	0.224
Kan basıncı	16 (51,6)	20 (27,0)	0.015
VKİ	25 (80,6)	47 (63,5)	0.085
Glukoz	8 (25,8)	6 (8,1)	0.016

Kısaltmalar: HDL, high density lipoprotein; TG, trigliserid, PTX-3, pentraksin 3, VKİ, vücut kitle indeksi



Şekil 5: PTX-3 gruplarına göre modifiye DSÖ, IDF ve NCEP/ATPIII Mets kriterlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Obezite, deri altı ve visseral yağ dokusu şeklinde iki komponentten oluşan intraabdominal vücut yağının fazla birikmesi olarak tanımlanır. Her iki doku tipi de önemli olmakla birlikte, kanıtlar visseral yağ dokusu miktarının, obezite ile ilişkili inflamasyon ve metabolik hastalığın daha güçlü bir belirteç olduğunu düşündürmektedir (263-265). VKİ 95.persantil üzerinde olan çocuklar obez olarak tanımlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin, dünyada ve Türkiye’de hem çocuklar hem de erişkinlerde artan bir prevalansa sahip olduğunu göstermiştir. MetS, obezitenin metabolik bir komplikasyonudur. MetS görülme sıklığının çocukluk çağında erişkinlere oranla daha az görüldüğü bildirilmektedir. Çocuklarda MetS tanımı için şu an için net bir konsensus yoktur. MetS’nin çocuklardaki tanımının net olmaması yüzünden prevelans araştırmalarında kesin verilere ulaşılamamıştır. Çocukluk çağında yapılan MetS araştırmaları genel olarak modifiye DSÖ, NCEP/ATPIII ve IDF kriterlerine göre yapılmaktadır. Dünyada çocuklarda MetS sıklığının %3-40 arasında değişken olduğu bildirilmektedir. Türkiye’de 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise obez çocuklarda IDF kriterlerine göre MetS sıklığının %23,9 olarak saptanmıştır (65).

Artan MetS sıklığı, komplikasyonları olan kardiyovasküler, metabolik ve psikiyatrik hastalıklarda da artış yapar (206,209). Çocukluk çağında ortaya çıkan obezite ve MetS’nin yetişkinlikte de devam ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çocuklarda MetS’nin kolay tanınması ve risklerin belirlenmesi yetişkin çağda bu tür komplikasyonların azalmasına yardımcı olur.

Obezitede, visseral yağ dokusu hipertrofisi artmış makrofaj miktarı ile ilişkilidir. Obezlerde yağ dokusunun içeriğinin yaklaşık %40’ını makrofajlar oluştururken, normal kilolu bireylerde bu oranın yaklaşık %10 olduğu iddia edilmiştir (10). Ayrıca obez bireylerde makrofajlar, M1 fenotipi olarak daha çok proinflamatuvar sitokinlerin mRNA’larını eksprese ederken, normal kilolu bireylerde ise yağ dokusunda M2 makrofajları dediğimiz anti-inflamatuvar sitokinleri sentezleyen makrofaj tipi mevcuttur (266). Visseral yağ dokusu içerisindeki M1 makrofajlarının aşırı birikiminin, obezite sırasında gözlenen kronik, düşük dereceli

inflamasyon durumuna katkıda bulunan, dolaşımdaki proenflamatuar sitokinler olan IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nın en önemli kaynağı olduğu düşünülmektedir (10,11). Çalışmalar ayrıca visseral yağ dokusu içindeki M1 makrofaj birikiminin bir sonucu olarak obezite ile ilişkili proenflamatuar moleküllerin MetS parametrelerinin sayısı ile orantılı olarak arttığını ifade etmektedir (10,12). Makrofajlardan salınan TNF- α ve IL-6'nın, yağ dokusunda ve iskelet kasında insülin aracılı glukoz alımını bozarak insülin direncinin ortaya çıkmasına sebep olduğu da iddia edilmiştir (11,267,268). PTX-3 yeni bir inflamatuvar belirteçtir. PTX-3'ün, enflamatuar durumun güçlü bir biyobelirteç olduğunu temsil ettiği ve seçilen hasta gruplarında kardiyovasküler mortaliteyi tahmin ettiği gösterilmiştir (227,234-239). PTX-3 konsantrasyonlarının CRP'ye kıyasla daha kararlı olması, obezite ile ilişkili inflamasyon ve metabolik hastalığın şiddetini değerlendirmek için biyobelirteç olarak kullanımına olan ilgiyi arttırmıştır (269).

Obezite ve MetS kronik inflamatuvar bir durumdur (6). PTX-3 de akut faz proteini olduğundan dolayı bu hastalıklarda PTX-3'ün yükselebileceği hipoteziyle çalışmalar düzenlenmiş, fakat yapılan çalışmalarda hayli farklı sonuçlar çıkmıştır (7,40,26,270). Bu konudaki belirsizliği göz önüne alınarak biz de çocuklarda PTX-3'ün, MetS ve obezite ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızın, obezite ve MetS birlikteliğinin, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, soygeçmiş ve karaciğer yağlanma durumlarını da göz önünde bulundurarak, PTX-3 ile ilişkisini inceleyen, çocuklarda yapılan literatürdeki ilk çalışma olduğunu söyleyebiliriz.

Obez popülasyonlarda ve metabolik düzensizliği olanlarda plazma PTX-3 seviyesi üzerine yapılan ilk çalışmalarda, insanlarda PTX-3 mRNA'nın ekspresyonunun, VKİ ile pozitif ilişkili olduğu ve normal kilolu bireylere kıyasla obez ve aşırı kiloda PTX-3'ün yükseldiği ifade edilmiştir (20,24). Bununla birlikte, PTX-3 ekspresyonunun esas olarak olgun adipositten olduğu ve makrofaj dağılım paternini takip etmediği de aynı çalışmalarda ifade edilmiştir. Bu bulgular, makrofajlar dışındaki yağ dokusu bileşenlerinin, obez insanlarda gözlenen PTX-3 mRNA'nın yüksek ekspresyonundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Fakat sonraki çalışmalar farklı bulgulara ulaşmıştır. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak PTX-3'ün doku protektif ve anti-inflamatuvar rollerinin daha belirgin olduğunu iddia etmiştir. Sonraki bir çok çalışmada da buna paralel sonuçlar elde edilmiştir.

(29,271). Ogawa ve arkadaşları, 226 sağlıklı erkekte yaptığı çalışmada, PTX-3'ün, VKİ, bel çevresi ve TG seviyesiyle negatif korele olduğunu bulmuştur (7). Obeziteye MetS eşlik etmesi durumunda ise PTX-3 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ilk olarak modifiye DSÖ kriterlerine göre OM+, OM- ve kontrol şeklinde üç grup oluşturuldu. Her üç grup arasında PTX-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p=0,002$). OM- olan ve kontrol grubu arasında PTX-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0,997$). Bunun nedeninin MetS ortaya çıkmasında kronik bazal bir inflamatuvar durumun katkısı olduğunun, obeziteden bağımsız olarak MetS'in varlığı, PTX-3 yüksekliğini açıklayabileceğini düşündük.

Biz çalışmamızda olguları PTX-3 değerlerine göre en iyi eşik değerini belirleyerek gruplandırdık. PTX-3 düzeyine göre grupları metabolik sendrom parametrelerine göre de değerlendirildik. Her iki grup modifiye DSÖ, IDF ve NCEP/ATP III kriterleri kıyaslandığında her üç kriter gruplamasında da PTX-3 yüksek grupta, düşük gruba göre daha fazla MetS tanısı alan olgu mevcuttu. OM+ ve OM- olan gruplarındaki bu hastaların yüzdesine bakıldığında sırasıyla; modifiye DSÖ için % 64,5 , %23,0, ($p<0,001$); IDF için %64,5, %39,2, ($p=0,018$); NCEP/ATP III için %58,1 , %17,6, ($p<0,001$); oranları elde edildi. Yüksek PTX-3 grubundaki olgu sayısı tüm metabolik kriterlere göre MetS sıklığının daha fazla olduğunu bulduk (şekil 7). Bu sonuçlar PTX-3 yüksekliği ile MetS arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Alberti ve ark.(26) yaptığı çalışmada PTX-3 ekspresyonunun erişkin hastalarda visseral yağlanma ile arttığını tespit etmişlerdir. Bel çevresi ölçümleri visseral yağlanma ile pozitif korelasyona sahip olduğu bilinmektedir. Kardaş ve ark(30) yaptığı çalışmada plazma PTX-3 konsantrasyonları, yaş ve cinsiyete göre ayarlandıktan sonra bel çevresi ile pozitif korelasyon göstermiş ve abdominal obezitenin PTX-3 konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda yüksek PTX-3 değerine sahip olan grupta daha yüksek ortalama VKİ oranı ve bel çevresine sahip olan hasta mevcuttu. PTX-3 seviyelerine göre bel çevresi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,026$). PTX-3 seviyelerinin bel çevresi ve VKİ ile korelasyonuna bakıldığında, PTX-3 seviyelerinin bel çevresi ($r=0,276$) ve VKİ ($r=0,278$) ile pozitif korelasyona sahip

olduğu görüldü. Ancak PTX-3 seviyelerine göre yüksek VKİ oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,093$). Bunun nedeninin literatürdeki diğer çalışmalarla doğru orantılı olarak PTX-3 seviyelerinin abdominal obezite belirteci olan bel çevresi ile daha yakın ilişkide ve VKİ'nin abdominal obezite için zayıf bir belirteç olduğunu düşünüldük.

Obez çocuk ve adolesanlarda, vücut yağ kitlesinin artması ve buna bağlı insülin duyarlılığının azalmasının lipid metabolik bozukluklarına sebep olduğu iddia edilmiştir. (272,273). Sağlıklı çocuk ve adolesanlarda %6,4 oranında dislipidemi bildirilirken, obez çocuk ve adolesanlarda ise bu oran %22-82 seviyesine çıkmaktadır (274,275). Türkiye'de yapılan çalışmalarda lipid bozukluklarının obezite ile ilişkisi de incelenmiştir (276,277). Bir çalışmada hastaların %16,3'ünde LDL, %30,7'sinde TG yüksekliği, %41,2 sinde ise HDL düşüklüğü saptanmıştır(274). Diğer çalışmada ise total kolesterol ve TG düzeyi obez çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek, LDL düzeyi yaklaşık olarak aynı, HDL düzeyinin ise kontrol grubundan daha düşük olduğu bulunmuştur (277). OM+, OM- ve kontrol grubu kan lipid parametrelerini karşılaştırdığımızda; bizim çalışmamızda OM+ olan grupta hem düşük HDL oranı (%48,6) hem de yüksek TG oranı (%89,2) bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Buna ek olarak, OM+ grupta istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek LDL ve total kolesterol seviyeleri vardı (sırasıyla $p=0,081$, $p=0,075$).

Pediatride MetS tanısının faydası konusundaki tartışmalar tanımının ötesindedir. Yetişkinlikte MetS, KVH ve tip 2 diyabetes mellitusun öncüsüdür (277). Malik ve ark. (176) yaptığı çalışmada, koroner kalp hastalığı mortalite oranının; diyabeti olmayıp MetS olan hasta grubu için 2,87; MetS ve diyabeti olan hasta grubu için 5,02 kat artışa sahip olduğunu bulmuştur. Laaksonen ve ark. (278), 4 yıllık takip döneminde MetS'li diyabetli erkeklerde mortalite oranının 5 ila 8,8 arasında değişken olduğunu bulmuşlardır. Gülmez ve ark.'nın 8-15 yaş aralığında 642 obez çocuk ve adolesan ile yaptığı çalışmada insülin direnci %44,4, prediabet %7,5 ve DM %0,9 oranında tespit edilmiştir (279). Türkiye kaynaklı iki çalışmada ise prepubertal/pubertal dönemde çocukların insülin direnci % 60-80 oranında tespit edilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı ise sırasıyla , %5,8-3,4 ve %8,0-12,8 olarak saptanmıştır (276,277). Ayrıca aynı çalışmalarda açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin obez grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede

yüksek olduğu gösterilmiştir (276,277). Bizim çalışmamızda ise obez hastalar MetS olsun ya da olmasın kontrol grubuna göre daha yüksek insulin seviyelerine ve HOMA –IR düzeylerine sahipti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) Ayrıca bozulmuş açlık glukozu OM+ olanlarda % 24,3, OM- olanlarda %8,6 idi. Pentraksin seviyeleri ile korelasyonuna bakıldığında ise HOMA-IR ile düşük dereceli pozitif korelasyon saptandı. ($r=0,242$) .Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu bulundu.

Pentraksin-3 seviyesinin, antiaterosklerotik özelliklere sahip bir adiposit spesifik plazma proteini olan adiponektin ile pozitif korelasyonlu olduğu gösterilmiştir (7). Obezitedeki insülin direnci, azalmış adiponektin düzeyleriyle birliktedir. Bu da obezitede biriken yağ dokusunda oksidatif stresin artması, adiponektin ve PTX-3 azalmasına sebep olur (280). Yani insülin direnci ile birlikte PTX-3 seviyelerinde azalma görülmesi beklenir. Witsap ve ark.(281)’ın yaptığı çalışmada obez hastalarda uzun dönem takipte ÇDED sonrası 6 haftalık diyet sonrasında serum PTX-3 düzeylerindeki bir artışla ilişkili olduğu da tespit edilmiştir. Aynı zamanda ani VKİ’ndeki azalma ile birlikte PTX-3 düzeylerinde artma olduğu görülmüştür (281). Yani sağlıklı kilo alımında PTX-3 azalırken, metabolik durumlar ortaya çıktığında PTX-3 artış gösterebilir. Bazı obezler metabolik disregülasyonun başlangıç aşamasında iken, bazı hastalarda insulin direncinin belirgin hale gelmesiyle PTX-3 seviyesi yükselmeye başlayabilir. Bizim çalışmamızda da MetS olmayan obez çocuklarda kontrol grubuna göre daha fazla insulin seviyesini tespit ettik ($p>0,001$). Fakat OM- ve kontrol grubu ikili olarak karşılaştırıldığında PTX-3 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,997$). Bunun sebebinin OM- olan hastaların insülin direncinin başında olması nedeniyle MetS yolunda adımın atılması olabileceğini düşündük. Fakat son yapılan çalışmalarda insülin direncinin artışı ile birlikte PTX-3 seviyelerinde azalma olduğu görülmüştü. Bunun açıklamasının insülin direnci ile ilişkili durumların PTX-3 seviyesinde hafif yükselmeye sebep olduğunu, bu sebeple bizim çalışmamızda OM- bireylerde kontrol grubuna göre PTX-3 düşük saptanması gerekirken; iki grup arasına benzer rakamların çıktığını açıklayabilir. Yukarıda bahsettiğimiz literatürdeki çelişkili sonuçların da sebebinin, obez bireylerde MetS birlikteliğinin çalışmalarda yaş,

cinsiyet, obezite dereceleri ve çalışma şekillerinin benzer olmama durumundan olabileceğini düşünmekteyiz.

Kan lipid parametrelerin PTX-3 ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma yapılmıştır. Kardaş ve arkadaşlarının obez çocuk ve adolesanlarda yaptığı çalışmada PTX-3'e MetS eşlik eden durumlarda yükseldiği, PTX-3 yükselen grupta HDL'nin düşük, TG'in yüksek olduğu saptanmıştır (30). Buna paralel olarak, yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri olan LDL yüksekliği ve düşük HDL seviyesinin PTX-3 seviyesini arttırdığı saptanmıştır (249,282). Plazma trigliseritlerinin vasküler inflamasyonda bağımsız bir rolü olduğu öne sürülmüştür (283). Ayrıca TG bakımından zengin lipoproteinlerin lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve monosit adezyonunu stimule ettiği gösterilmiştir (284). Bu nedenle, artmış TG, MetS daki vasküler inflamasyonda rol oynayabilir ve PTX-3 sentezini artırabilir. Bu durum da PTX-3'ün sadece yağ dokusu miktarıyla birebir bağlantılı olmadığı, ateroskleroza etkileyebilecek risk faktörleri olan ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon, HDL düşüklüğü, LDL yüksekliği ve Tip 2 DM ile daha fazla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da PTX-3'ün MetS kriterleriyle ilişkisi gösterilmiştir. Laboratuvar parametrelerinde ise TG ($p<0,001$), HDL ($p=0,001$) ve LDL ($p=0,02$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu fakat kolesterol seviyesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,614$). PTX-3 ile kan lipidleri arasında korelasyon analizine baktığımızda ise LDL ile pozitif orta dereceli korelasyon varken ($r=0,301$), TG ile PTX-3 ($r=0,228$) ile düşük dereceli korelasyon bulundu. HDL ile PTX-3 seviyeleri arasında ise orta dereceli negatif korelasyon ($r=-0,303$, $p=0,614$) olduğu görülmektedir. Kardaş ve ark.(30) yaptığı çalışmada da PTX-3 seviyeleri ile HDL arasında negatif korelasyon, TG ile pozitif korelasyon bulunmuştu. PTX-3 seviyeleri ve kan lipidleri arasında bulduğumuz korelasyon analizi literatür ile uyumaktaydı.

Non-alkolik yağlı karaciğeri (NAYK) olan hastalarda PTX-3 seviyesini değerlendirilen çalışmalar mevcuttur, fakat bu çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılmıştır. Bunlardan bir tanesinde NAYK'lı 70 hastada PTX-3'ün plazma düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (273). Ama NAYK ile PTX-3 arasında ilişki saptanamayan çalışma da mevcuttur (272). NAYK'ın, klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız

olarak hem subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu hem de nihai olarak kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (273-275). Yapılan bir başka çalışmada dışlanma kriteri olarak Tip 2 DM, hipertansiyon ve morbid obezitesi olmayan bireylerin biyopsi ile KC dokusu incelenmiş ve sonucu olarak kanıtlanmış NAYK'lı erkek bireylerde endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan asimetrik dimetil arjinin ile PTX-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (287). Hamza ve ark.(257) yaptığı 55 obez çocukta yaptığı çalışmada yüksek evreli NAYK'lı hastalarda daha fazla PTX-3 seviyelerinin olduğunu gözlemlemiştir. Bizim çalışmamızda da yüksek PTX-3 grubunda evre 0 oranı %25,8, evre 1 oranı %38,7, evre 2 oranı %29,0, evre 3 oranı %6,5 idi. Aynı oranlar düşük PTX-3 grubunda sırasıyla %54,1, %36,5, %8,1 ve %1,4 idi Yüksek PTX-3 ile düşük PTX-3 grupları arasındaki fark istatistiksel anlamlı idi ($p=0,006$). Yani MetS olan obezlerde daha yüksek evrelerde karaciğer yağlanması tespit edildi. Ayrıca MetS'den bağımsız olarak PTX-3 yüksek olan grupta daha yüksek evrelerde karaciğer yağlanmasının saptanması da yukarıda bahsettiğimiz literatürü desteklemekteydi.

Modern yaşamın getirdiği sedanter yaşam tarzı ve fast food beslenme çocukluk çağında da obezite oranlarını arttırmaktadır. Literatürde, çocuklarda beslenme alışkanlıkları ve yeme davranışlarının obezite oranlarına etkisi ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (288,289). Bu çalışmalarda, çocuklarda beslenme alışkanlıklarının obezite ve Mets ile bağlantı kurulamaması, geriye dönük alınan besin tüketim kayıtlarının güvenilirliğini şüpheye düşürmüştür. Ayrıca uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonların takip süresi kısa olduğu için henüz ortaya çıkmadığı da diğer bir hipotezdir. Biz yaptığımız ankette hastaların abur-cubur, unlu gıdalar, et ürünleri ve meyve ve sebze tüketimlerini, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivitelerine dair sorular sorduk. Çalışmamızda beslenme alışkanlıkları arasında fark istatistiksel anlama ulaşmadı. Bunun nedeni olarak ailelerin verdiği anamnezlerinin güvenilirliklerinin az olduğunu düşündük.

Yağ kütlesi ve PTX-3 arasındaki gösterilen ters ilişki göz önüne alındığında, PTX-3; TNF-a, IL-6 ve CRP dahil olmak üzere yaygın enflamatuvar moleküllerinden ayrı veya hatta tam tersi etki eder gibi görünmektedir (233). Bu bakımdan PTX-3, anti-inflamatuvar ve anti-diyabetik adipokin adiponektine benzemektedir (290). Nauta ve ark yaptığı çalışmada (291), PTX-3'ün komplement sisteminin klasik yolunu

inhibe edebileceğini ve böylece aşırı inflamasyon artışının neden olduğu hasarı önleyebileceğini göstermiştir. Farelerde yapılan diğer çalışmalar da PTX-3'ün koruyucu ve antienflamatuvar bir rol oynadığını gösterdi ve endotoksik şokun PTX-3 artışı ile azalıtılabileceği ifade edilmiştir. (292). Çalışmamızda OM+ grubunda artan PTX-3 seviyesinin, molekülün antiinflamatuvar etkileri göz önünde bulundurulursa, kötüye gidişatı durdurmaya yönelik bir savunma mekanizması olduğunu düşünmekteyiz.



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak, çalışma popülasyonu homojendi ve tüm katılımcılar kabul edilmiş persentillere göre belirlenmiş 10-18 yaş aralığı çocuk ve adolesanlardı. İkincisi, kontrol grubu özellikler ve sayısı pandemiden dolayı homojen olarak seçilemedi. Üçüncüsü analiz öncesi tıbbi tedavideki, depolama tekniklerindeki ve ELISA kitlerindeki farklılıklar nedeniyle, sonuçlarımızı bu konudaki diğer çalışmalarla karşılaştırmak zor görünmektedir. Ayrıca küçük hasta grubu ve kesitsel çalışma dizaynı PTX-3 ile obezite ya da MetS arasında nedensel bir ilişki kurmamızı engelleyebilir. Mevcut çalışmanın sınırlamalarında bir diğeri de insülin direncinin belirteci olarak sadece açlık insülin ve HOMA-IR kullanılmasıydı. Çalışmalar sadece bu iki parametrenin kullanılmasının çocuklarda insülin direncinini doğru bir şekilde yansıtmayabileceğini ifade etmiştir (293,294). Ayrıca bu çalışma, PTX-3'ün çocuklarda MetS ve obezitede elde edilen seviyelerin, prognostik olarak bir anlam ifade edip etmediğinin anlamak için uzun süreli takip gerektiren prospektif bir çalışma değildir. Tekrarlayan ölçümler yapılmaması da net sonuçlara ulaşmamıza engel olabilir. Ayrıca PTX-3, enflamatuvar bölgedeki hücreler tarafından üretildiğinden, serum PTX-3 seviyeleri, yağ dokusu gibi periferik dokulardaki moleküler aktiviteleri tam olarak yansıtmayabilir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlarda MetS birlikteliğinin PTX-3 ile ilişkisini gösteren önemli bulgulara ulaştık. Major bulguları şu şekilde sıralayabiliriz:

1. OM+ olan hastalarda PTX-3 seviyesi OM- ve normal olan bireylere göre daha yüksektir.
2. Yüksek PTX 3 grubunda daha yüksek insulin, daha yüksek HOMO-IR, daha yüksek TG ve daha düşük HDL seviyeleri mevcuttu.
3. Yüksek PTX 3 olan grup, üç major MetS sınıflaması olan modifiye WHO, IDF ve NCEP/ATP 3'e göre daha fazla MetS oranına sahipti; yüksek PTX 3 grubunda daha fazla karaciğer yağlanması vardır.
4. Yüksek PTX-3 seviyelerinin, obez çocuklarda MetS'i predikte etmede önemli bir biyobelirteç olabilir.
5. Modifiye DSÖ, IDF ve NCEP/ATP 3 kriterlerinin üçüne göre de yüksek PTX-3 grubunda MetS sıklığının daha fazladır.
6. Genel popülasyonda çocuklarda MetS için PTX-3 klinik kullanıma geçmemiş olmasıyla birlikte, obeziteli hastalarda MetS'a gidişatı öngörmek için PTX-3 ölçümü göz önünde bulundurulabilir.
7. PTX-3 düzeyi yüksek olan obez hastalarda daha sık klinik ve ultrasonografik takip düşünülmelidir.
8. PTX-3 'ün MetS'li çocuklarda prognoz üzerindeki etkisini anlamak ve PTX-3 değerine göre yüksek riskli hastalara uygulanacak koruyucu stratejileri belirlemek için daha uzun süreli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKÇA

- 1- Muzumdar H, Rao M. Pulmonary dysfunction and sleep apnea in morbid obesity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3(Suppl 4):579.
- 2- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Katherine MF. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132 (6):2087.
- 3- Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G , Johansen JM, Linder B et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama* 2007;297(24):2716.
- 4- Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD , Lawrence JM, Liu LL, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006;118(4):1510.
- 5- Must A, Jacques PF, Dallal GE, C J Bajema, W H Dietz. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327(19):1350
- 6- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1785–8.
- 7- Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, et al. Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome. *Obesity.* 2010;18:1871–4.
- 8- Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *Journal of Lipid Res.* 2008; 49:1894–1903
- 9- Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *European Journal of Haem.*, 2006; 76: 516–520, 2006.
- 10- Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Jou of Clinical Inv.*, 2003; 112: 1796–1808

- 11- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Inv.* 2003; 112; 1821–1830
- 12- Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *Journal of Obesity*, 2013; 2013, Article ID 616193
- 13- Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, J A Bruijn, E de Heer, B I Freedman Genetic associations in diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Diabetologia*, 2011; 54: 544–537
- 14- Cieslik P, Hrycek A: Long pentraxin 3 (PTX-3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity*, 2012; 45: 119–28
- 15- Kravitz MS, Pitashny M, Shoenfeld Y. Protective molecules-- c-reactive protein (CRP), serum amyloid p (SAP), pentraxin3 (PTX-3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein a1 (Apo A1), and their autoantibodies: Prevalence and clinical significance in autoimmunity. *J Clin Immunol* 2005; 25: 582–591.
- 16- Razvina O, Jiang S, Matsubara K, Ohashi R, Hasegawa G, Aoyama T et al. Differential expression of pentraxin 3 in neutrophils. *Exp Mol Pathol* 2015; 98: 33–40.
- 17- Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX-3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2841-2850
- 18- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 316, no. 2, pp. 129–139, 2010
- 19- Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C et al.. Characterization of the long pentraxin PTX-3 as a TNF α -induced secreted protein of adipose cells. *Journal of Lipid Research*, vol. 44, no. 5, pp. 994–1000, 2003.
- 20- Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, T Kawasaki, G Hasegawa, I Emura et al. Expression of pentraxin 3 (PTX-3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008;215:48–55.

- 21- Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Sasai H, Shimojoet N al. Is pentraxin 3 involved in obesity-induced decrease in arterial distensibility? *J Atheroscler Thromb* 2010;17:278-284
- 22- Osorio-Conles O, Guitart M, Chacon MR, E Maymo-Masip, J M Moreno-Navarrete, M Montori-Grau et al. Plasma PTX-3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX-3 gene expression is increased in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E1254-E1261.
- 23- Barazzoni R, Aleksova A, Carriere C, Cattin MR, Zanetti M, Vinci P et al. Obesity and high waist circumference are associated with low circulating pentraxin-3 in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:167.
- 24- Miyamoto T, Rashid Qureshi A, Heimbürger O, Bárány P, Carrero K, Sjöberg B et al. Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2785-2791.
- 25- Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T et al. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX-3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med* 2009;47: 471-477.
- 26- Alberti L, Gilardini L, Zulian G Micheletto A, Peri G, Doni A, et al., Expression of long pentraxin PTX-3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 2009 202: 455–460.
- 27- Slusher AL, Mock JT, Whitehurst M, Maharaj A, Huang CJ. The impact of obesity on pentraxin 3 and inflammatory milieu to acute aerobic exercise. *Metabolism*, vol. 64, no. 2, pp. 323–329, 2015.
- 28- Slusher AL, Huang CJ. Association of pentraxin 3 with insulin resistance and glucose response following maximal aerobic exercise in obese and normal-weight Individuals. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 94, no. 7, pp. 734–738, 2016.

- 29- Chu SH, Park JH, Lee MK, Jekal Y, Ahn KY, Chung JY, et al. The association between pentraxin 3 and insulin resistance in obese children at baseline and after physical activity intervention. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1430–7.
- 30- Kardas F, Akin L, Kurtoglu S, Kendirci M, Kardas Z. Plasma Pentraxin 3 as a biomarker of metabolic syndrome. *Indian J Pediatr*. 2015 Jan;82(1):35-8.
- 31- World Health Organization (WHO) (1997) Preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the World Health Organization Consultation on Obesity, Geneva, Switzerland.
- 32- Poskit, E, The fat child. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 1990:143-165.
- 33- Mei Z, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Freedman DS, Yip R, Trowbridge FL, Increasing Prevalence of Overweight Among US Low-income Preschool Children: e Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance, 1983 to 1995. *Pediatrics* 1998 Jan;101(1):E12.
- 34- Poskitt, E, Body mass index and child obesity: are we nearing a definition? *Acta Paediatrica*, 2000. 89(5): 507-509
- 35- Sweeting HN, Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence *Nutr J*. 2008; 7: 1.
- 36- Legato MJ, Gender-specific aspects of obesity. *International Journal of Fertility & Women's Medicine*. 1997;42:184–197
- 37- Cuda SE, Censani M, Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management, *Front Pediatrics*. 2018; 6: 431.
- 38- Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 12:193–228.
- 39- Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1090–1095.

- 40- Gray DS, Bray GA, Bauer M, Kaplan K, Gemayel N, Wood R et al., Skinfold thickness measurements in obese subjects. Am Journal Clin Nutr., 1990 Apr;51(4):571-7.
- 41- Neyzi O, Gunöz A, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendereliler F, Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş, çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi 2008;51:1–14
- 42- Centers for Disease Control and Prevention. NHANES Analytic Guidelines.[WWW document]. URL .
- 43- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. BMJ 2000 May 6;320(7244):1240-3
- 44- Barlow SE and the Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics 2007;120:164—192.
- 45- Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: The use of body mass index to assess in children. Am J Clin Nutr. 1999;70:123–5
- 46- Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. Am J Clin Nutr. 2002 Oct;76:743-9
- 47- Freedman DS, Ogden CL, Berenson GS, Horlick M Body mass index and body fatness in childhood. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005 Nov; 8(6):618–623
- 48- 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. 2008 Apr;167(4):383-9.
- 49- .Pekcan G. Şişmanlığın Tanımı ve Saptanması. III. Uluslar arası Beslenme ve Diyetetik Kongresi. Kongre Bildirileri. 12-15 Nisan, Ankara, 45-55, 2000.

- 50- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al.;Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr 2004 Dec 23(6):1430–53
- 51- Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J Conventional and Vectorial Analysis of Bioimpedance in Clinical Practice, Nefrologia. 2002;22(3):228-38
- 52- Choi YJ, Seo YK, Lee EJ, Chung YS. Quantification of visceral fat using dual-energy x-ray absorptiometry and its reliability according to the amount of visceral fat in Korean adults. J Clin Densitom. Apr-Jun 2015;18(2):192-7.
- 53- Fields DA. , Allison DB. Obesity (Silver Spring). 2012 Aug;20(8): 1732–7.
- 54- Korugan Ü. Obezite bir hastalıktır. Obezite Çalışma Grubu Bülteni. 1999,Mayıs, 67-78.
- 55- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>)
- 56- Commission on Ending Childhood Obesity Report of the Commission on Ending Childhood Obesity 2018
- 57- Ogden CL, Lamb MM, Carroll MD, Flegal KM. Obesity and socioeconomic status in children and adolescents: United States, 2005–2008. NCHS Data Brief. 2010 Dec;(51):1–8.
- 58- Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. Public Health Nutr. 2001 Feb;4:109–116
- 59- Indicators of socioeconomic status for adolescents: the WHO Health Behaviour in School-aged Children Survey Candace E. Currie, Rob A. Elton, Joanna Todd, Stephen Platt Health Education Research, Volume 12, Issue 3, September 1997, Pages 385–397)
- 60- http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf
- 61- <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/turkiye-cocukluk-cagi-sismanlik/COSI-TUR-2016-Kitap.pdf> Erişim tarihi: 22.08.2018
- 62- Altunkan H. Karaman ilinde 6-19 Yaş Grubu çocuklarda Obezite Prevalansı. Tıp araştırmaları Dergisi 2013;11:6-11.

- 63- Semiz, S, Özdemir, ÖM ve Sözeri ÖA; Denizli merkezinde 6-15 yaş grubu çocuklarda obezite sıklığı. Pamukkale Tıp Dergisi, 2008;1:1-4
- 64- Savashan C, Sari O, Aydoğan Ü, Erdal M. Obesity frequency in primary school children and related risk factors. Türk Aile Hek Derg. 2015; 19:14-21.
- 65- Yılmaz M, Senih MA. Determination of the Obesity Prevalence and Risk Factors in School Children in Duzce. Duzce Med J. 2017;19(2):42–7
- 66- Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Plomin R Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. Am J Clin Nutr. 2008 Feb;87:398
- 67- Ning C, Yanovski JA. Endocrine disorders associated with pediatric obesity. In: Goran M, Sothorn M, editors. Handbook of Pediatric Obesity. Boca Raton, 2006;135.
- 68- Crino A, Greggio NA, Beccaria L, et al. Diagnosis and differential diagnosis of obesity in childhood. Minerva Pediatr. 2003 Oct;55(5):461-70.
- 69- Teng L, Bui H, Bachrach L, Lee P, Gagre N, Deal C et al. Catch-up growth in severe juvenile hypothyroidism: treatment with a GnRH analog. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Mar;17(3):345
- 70- Attia N, Tamborlane WV, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1998 May;83(5):1467-71.
- 71- Kamoda T, Saitoh H, Inudoh M, Miyazaki K, Matsui A The serum levels of proinsulin and their relationship with IGFBP-1 in obese children. Diabetes Obes Metab. 2006 Mar;8(2):192.
- 72- Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jan;89(1):81-6.
- 73- Hoos MB, Westerterp KR, Gerver WJ. Short-term effects of growth hormone on body composition as a predictor of growth. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2569-72.

- 74- Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):799.
- 75- Greening JE, Storr HL, McKenzie SA, Davies KM, Martin L, Grossman AB et al. Linear growth and body mass index in pediatric patients with Cushing's disease or simple obesity. *J Endocrinol Invest.* 2006 Nov;29(10):885
- 76- Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Curter Jr et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med.* 1994 Sep;331(10):629-36.
- 77- Bonfig W, Kann P, Rothmund M, et al. Recurrent hypoglycemic seizures and obesity: delayed diagnosis of an insulinoma in a 15 year-old boy--final diagnostic localization with endosonography. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(9):1035.
- 78- Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med.* 1999 Mar;106(3):307-10
- 79- Holder JL, Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet.* 2000 Jun;9(1):101-8.
- 80- Hung CC, Luan J, Sims M, Keogh JM, Hall C, Wareham NJ et al. Studies of the SIM1 gene in relation to human obesity and obesity-related traits. *Int J Obes (Lond)* 2007 Mar;31(3):429-34.
- 81- Muller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Korinthenberg R et al. Obesity after childhood craniopharyngioma--German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr.* 2001 Jul-Aug;213(4):244-9.
- 82- Soliman AT., Yasin M, Kassem A., Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec; 16: 577–87.
- 83- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002 Oct;110(8):1093

- 84- Lahlou N, Issad T, Lebouc Y, Carol JC, Camoin L, Roger M et al. Mutations in the human leptin and leptin receptor genes as models of serum leptin receptor regulation. *Diabetes*. 2002 Jun;51(6):1980
- 85- Creemers JW, Lee YS, Oliver RL, Bahceci M, Tuzcu A, Keogh J et al. Mutations in the amino-terminal region of proopiomelanocortin (POMC) in patients with early-onset obesity impair POMC sorting to the regulated secretory pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4494-9.
- 86- Farooqi IS, Drop S, Clements A, Keogh JM, Johanna B, Lowenbein S et al. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. *Diabetes*. 2006;55(9):2549-53.
- 87- Feng N, Young SF, Aguilera G, Puricelli E, Adler-Wailes DC, Sebring NG et al. Co-occurrence of Two Partially Inactivating Polymorphisms of MC3R Is Associated With Pediatric-Onset Obesity. *Diabetes*. 2005 Sep;54(9):2663-7.
- 88- Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JM, Cameron GS, Astruc B et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergetic pathways. *N Engl J Med*. 2009;360(1):44-52.
- 89- Li WD, Joo EJ, Furlong EB, Galvin M, Abel K, Bell CJ, Price RA. Melanocortin 3 receptor (MC3R) gene variants in extremely obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:206–210
- 90- 106- Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359(9):918-27
- 91- Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramaskrishnan S et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004 Nov;7(11):1187-9.
- 92- Long DN, McGuire S, Levine MA, Weinstein LS, Germain-Lee EM. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of Galpha(s) in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1073-9.

- 93- Xie T, Chen M, Gavrilova O, Lai EW, Liu J, Weinstein LS. Severe obesity and insulin resistance due to deletion of the maternal Gsalpha allele is reversed by paternal deletion of the Gsalpha imprint control region. *Endocrinology*. 2008;149(5):2443-5007;92(3):1073-9.
- 94- Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoecur C, Lobbens S, Gallina S et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009;41(2):157-9.
- 95- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Salem P, Helgadottir A et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):18-24.
- 96- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May 11;316(5826):889-94.
- 97- Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39(6):724-6.
- 98- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes*. 2001;50(3):686-9.
- 99- Aronne LJ, Segal KR. Weight gain in the treatment of mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 8):22-9
- 100- Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet Microbiol*. 1992;31(2-3):101-7
- 101- Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz NJ, Israel BA, Bradley SM et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr*. 2002;132(10):3155-60.
- 102- Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Aug;24(8):989-96

- 103- Lee A, Cardel M, Donahoo WT, Social and Environmental Factors Influencing Obesity [Updated 2019 Oct 12]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- 104- Ghosh A. Rural-urban comparison in prevalence of overweight and obesity among children and adolescents of Asian Indian origin. *Asia Pac J Public Health*. 2011 Nov;23:928–35.
- 105- Lamerz A, Kuepper-Nybelen J, Wehle C, Bruning N, Trost-Brinkhues G, Brenner H, et al. Social class, parental education, and obesity prevalence in a study of six-year-old children in Germany. *Int J Obes (Lond)* 2005 Apr;29:373–80.
- 106- Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: A systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6–28
- 107- Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1994 Sep;17(9):1067.
- 108- Popkin BM, Udry JR. Adolescent obesity increases significantly in second and third generation U.S. immigrants: the National Longitudinal Study of Adolescent. *Health J Nutr*. 1998;128(4):701-6.
- 109- Boreham, C., & Riddoch, C. The physical activity, fitness and health of children. *Journal of sports sciences*, 2001 Dec 19(12), 915-929.
- 110- World Health Organization (WHO) (2013) Global Action plan for the prevention and control of non-communicable disease 2013-2020, Geneva, Switzerland.
- 111- Kelley GA, Kelley KS Effects of exercise in the treatment of overweight and obese children and adolescents: A systematic review of meta-analyses. *J Obesity* 2013: 783103
- 112- Hawkins SS, Cole TJ, Law C. Millennium Cohort Study Child Health Group An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 2009 Feb;63(2):147-55.

- 113- Lang T, Rayner G. Overcoming policy cacophony on obesity: an ecological public health framework for policymakers. *Obes Rev.* 2007 Mar;8(Suppl 1):165-81.
- 114- www.cdc.gov/nccdphp/sgr/pdf/sgrfull.pdf
- 115- Waterland RA. Does nutrition during infancy and early childhood contribute to later obesity via metabolic imprinting of epigenetic gene regulatory mechanisms? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2005;56:157-71.
- 116- Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obesity Reviews.* 2006 May;7(2):201-8
- 117- Ludwig DS. Childhood obesity: the shape of things to come. *N Engl J Med.* 2007; 357 (23): 2325-2327
- 118- Bibbins Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2371-2379.
- 119- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of abnormal lipid levels among youths— United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(2):29-33.
- 120- Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998;101(3 pt 2):518-525.
- 121- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension.* 2002;40:441-447
- 122- Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Consensus statement: childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871-1887.
- 123- Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;116(2):473-480.
- 124- Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;117(6):2167-2174.
- 125- Wills M. Orthopedic complications of childhood obesity. *Pediatr Phys Ther.* 2004;16(4):230-235.

- 126- Loder RT, Richards BS, Shapiro PS, Reznick LR, Aronson DD . Acute slipped capital femoral epiphysis: the importance of physical stability. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1134–1140.
- 127- Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. BMI in midlife and late life as a risk for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Rev.* 2011;12:e426-37.
- 128- Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics.*2000;105(1):e15
- 129- Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, e tal. Surveillance for asthma—UnitedStates,1960-1995. *MMWR Surveill Summ.* 1998;47(SS-1):1-28
- 130- laherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch. Dis. Child.* 2006;91(4):334-339
- 131- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-1239.
- 132- Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood.(*Metabolism.* 2019 Mar; 92:147-152.
- 133- Cohen ML, Tanofsky-Kraff M, Young-Hyman D,Yanovski JA. Weight and its relationship to adolescent perceptions of their providers (WRAP): a qualitative and quantitative assessment of teen weight- related preferences and concerns. *J Adolesc Health.* 2005 Aug;37(2):163.
- 134- McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Signal V, Kamath C et al. Treatment of pediatric obesity. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4600-5.
- 135- Lobstein T, Baur L, Uauy R, Obesitiy in children and young people: a crisis in public health; *Obes Rev.* 2004 May;5 Suppl 1:4-104
- 136- Babaoğlu, K. Hatun, Ş. Çocukluk Çağında Obesite STED 2002;11:8-10
- 137- Smetanina N, Albaviciute E, Babinska V, Karinauskiene L, Albertsson-Wikland K, Petrauskiene A et al. Prevalence of overweight/obesity in relation to die-

tary habits and lifestyle among 7-17 years old children and adolescents in Lithuania. BMC Public Health. 2015 Oct 1;15(1):1001.

138- Han, JC.; Yanovski, JA. Intensive Therapies for the Treatment of Pediatric Obesity. In: Jelalian, E.; Steele, RC., editors. Handbook of Child and Adolescent Obesity. New York: Springer; 2008. p. 241

139- Figueroa-Colon R, von Almen TK, Franklin FA, Schuftan C, Suskind RM Comparison of two hypocaloric diets in obese children. Am J Dis Child. 1993 Feb;147(2):160-6. Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE Treatment of pediatric obesity. Pediatrics 1998;101(3 Pt 2):554-70.

140- Oude Luttikhuis H.; Baur L.; Jansen H., Shrewbury VA, O'Malley C, Stolk RP et al. Interventions for treating obesity in children. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD001872

141- Wilfley DE, Tibbs TL, Van Buren DJ, Reach KP, Walker MS, Epstein LH Lifestyle interventions in the treatment of childhood overweight: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Health Psychol 2007 Sep; 26(5): 521-32.

142- Epstein LH. Family-based behavioural intervention for obese children. Int J Obes Relat Metab Disord 1996 Feb;20(1):S14-21

143- Epstein LH, Valoski A, Wing RR Ten-year outcomes of behavioral family-based treatment for childhood obesity. Health Psychol 1994;13(5):373-83.

144- Wilfley DE, Stein RI, Saelens BE, Mockus DS, Matt GE, Hayden-Wade HA et al. Efficacy of maintenance treatment approaches for childhood overweight: a randomized controlled trial. Jama 2007 Oct; 298(14):1661-73.7

145- Ara I, Vicente-Rodriguez G, Perez-Gomez J, Jimenez-Ramirez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C et al. Influence of Extracurricular Sport Activities on Body Composition and Physical Fitness in Boys: A 3-year Longitudinal Study Int J Obes (Lond). 2006 Jul;30(7):1062-71.

146- Gutin B, Yin Z, Johnson M, Barbeau P Preliminary findings of the effect of a 3-year after-school physical activity intervention on fitness and body fat: the Medical College of Georgia Fitkid Project. Int J Pediatr Obes 2008;3(Suppl 1):3-9.

- 147- Gortmaker SL, Peterson K, Wiecha J, Sobol AM, Dixit S, Fox MK et al. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet Health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(4):409-18.
- 148- August GP, Caprio S, Fennoy I, et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4576-99. doi: 10.1210/jc.2007-2458. Epub 2008 Sep 9.
- 149- Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(4):1041-53
- 150- Bray GA, Greenway FL, Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev.* 1999 Dec;20(6):805-75
- 151- Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007;30(2):395-402.
- 152- Berkowitz R, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(2):81-90.
- 153- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine- phentermine. *N Engl J Med* 1997;337(9):581-8
- 154- Akbas F, Gasteyger C, Sjodin A, Astrup A, Larsen TM A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. *Obes Rev* 2009;10(1):58-67
- 155- Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163(12):2072-9.
- 156- Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christen RK, Kaste SC, Schriber RE et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2586-92.

- 157- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial [see comments]. *JAMA* 1999;282(16): 1568-75.
- 158- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341(12):879-84.
- 159- Inge TH, Miyano G, Bean J, Helmrath M, Courcoulas A, Harmon CM et al. Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents. *Pediatrics* 2009;123(1):214-22.
- 160- Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guide KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics* 2004;114(1):217-23.
- 161- Apovian CM, Baker C, Ludwig DS, Hoppin AG, Hsu G, Lenders C et al. Best practice guidelines in pediatric/adolescent weight loss surgery. *Obes Res* 2005;13(2):274-82.
- 162- Xanthakos SA, Inge TH. Extreme pediatric obesity: weighing the health dangers. *J Pediatr* 2007;150 (1):3-5.
- 163- Inge TH, Garcia V, Daniels S, Langford L, Kirk S, Roehring H et al. A multidisciplinary approach to the adolescent bariatric surgical patient. *J Pediatr Surg* 2004;39(3):446-7.
- 164- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4: 20–34
- 165- Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P The “metabolically-obese”, normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34:1617–21
- 166- Reaven GM Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998 37:1595–1607

- 167- World Health Organization; Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. World Health Org,1999 Geneva
- 168- Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (2001) 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 2001; 285:2486–2497
- 169- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al (2003) American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003 9:237–252
- 170- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. Diabet Med 2006; 23:469–480
- 171- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al Diagnosis and management of the metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American heart association/National heart, lung, and blood institute scientific statement. Circulation 2005 112:2735–2752
- 172- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. Diabetes Care 2005; 28:2289–2304
- 173- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmer PZ, Cleeman JI, Donato KA et al Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and International association for the study of obesity. Circulation 2009 120:1640–1645
- 174- Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colaguri S, Tuomilehto J, Ramachandran A, Tajima N et al The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia 2010 53:600–605

- 175- Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2773-6.
- 176- Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, Gilbert JL, Rio JP et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110(10):1245–1250
- 177- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362.
- 178- 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.* 2003;157(8):821–827
- 179- Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494–2497
- 180- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):108-13
- 181- Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH; National Health and Nutrition Examination The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):878-8
- 182- Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation.* 2007;115(17):2316–2322
- 183- Goodman E. Metabolic syndrome and the mismeasure of risk. *J Adolesc Health.* 2008;42(6):538–540
- 184- Goodman E. Pediatric metabolic syndrome: smoke and mirrors or true magic? *J Pediatr.* 2006;148(2):149–151

- 185- Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2052–2059
- 186- Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res.* 2005;36(3):232–240
- 187- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367–377
- 188- Yudkin JS. Insulin resistance and the metabolic syndrome—or the pitfalls of epidemiology. *Diabetologia.* 2007;50(8):1576–1586
- 189- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):445–451
- 190- Duncan GE, Li SM, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2438–2443
- 191- Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr.* 2008;152(2):160–164
- 192- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8: 299-306.
- 193- Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 2396–427
- 194- 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.* 1998;338(23):1650–1656

- 195- Gurka MJ, Ice CL, Sun SS, Deboer MD. A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: an examination of sex and racial/ethnic differences. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:128
- 196- Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation*. 2005;111(15):1970–1977
- 197- Calcaterra V., Klersy C, Muratori T, Tells S, Caramagna C, Scalia F et al., Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. 68(6): 868-72
- 198- Fadzlina AA, Harun F, Nurul Haniza MY, Sadat NA, Murray L, Cantrell MM et al. Metabolic syndrome among 13 year old adolescents: prevalence and risk factors. *BMC Public Health*. 2014;14(suppl 3):S7
- 199- Cizmecioglu, F.M., Etiler N, Hamzaoglu O, Hatun S, Prevalence of metabolic syndrome in schoolchildren and adolescents in Turkey: a population-based study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009. 22(8):703-14
- 200- Yılmaz, A., Özaydı E, Demirel F, Köse G; Obez adölesanlarda obezite gelişimini belirleyen faktörlerin ve metabolik sendrom varlığının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2015: 1-5
- 201- Kara Elitok G, Selçuk Duru N, Eevli M, Aydan Sağlam Z, Karşıdağ K. Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle School Children and Evaluation of Components of Metabolic Syndrome. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2019;53(4):403–408
- 202- Kozan O. , Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults *European Journal of Clinical Nutrition* 2007 Apr 61, 548–553
- 203- Bao W, Srinivasan SR, Valdez R, Greenlund KJ, Wattigney WA, Berenson GS. Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 1997;278(21):1749–1754

- 204- Farber HJ, Groner J, Walley S, Nelson K; Section on Tobacco Control. Protecting children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics*. 2015;136(5)
- 205- Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(3):360–365
- 206- Iglayreger HB, Peterson MD, Liu D, Parker CA, Woolford SJ. Sleep duration predicts cardiometabolic risk in obese adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5):1085–1090
- 207- Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2442–2447
- 208- Yu Y, Lu BS, Wang B, Wang H, Yang J, Zhiping L et al. Short sleep duration and adiposity in Chinese adolescents. *Sleep*. 2007;30(12):1688–1697
- 209- Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013;36(3):611–617
- 210- Kanagasabai T, Arden CI. Contribution of inflammation, oxidative stress, and antioxidants to the relationship between sleep duration and cardiometabolic health. *Sleep*. 2015;38(12):1905–1912
- 211- Steffen LM, Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Moran A, Steinberger J, Hong C et al. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol*. 2003;158(3):243–250
- 212- Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? *J Obes*. 2012;2012:1–9
- 213- Akgül S, Bonny AE. Metabolic Syndrome in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Prevalence on the Basis of Different Diagnostic Criteria. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Aug;32(4):383-387

- 214- Gustafson J, Yanoff LB, Easter BD, Keil M, Roberts MD, Sebring NG, Han JC et al. Instability of the diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Dec;94(12):4828-34.
- 215- Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003;107(10):1448–1453
- 216- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(suppl 5):S213–S256
- 217- Whitlock EP, O’Conner EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of Primary Care Interventions for Weight Management in Children and Adolescents: An Updated, Targeted Systematic Review for the USPSTF [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010
- 218- Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Kienast W Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1865–1870
- 219- Albala C, Ebbeling CB, Cifuentes M, Lera L, Bustos N, Ludwig DS. Effects of replacing the habitual consumption of sugar-sweetened beverages with milk in Chilean children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):605–611
- 220- French SA, Sherwood NE, JaKa MM, Haapala JL, Ebbeling CB, Ludwig DS. Physical changes in the home environment to reduce television viewing and sugar-sweetened beverage consumption among 5- to 12-year-old children: a randomized pilot study. *Pediatr Obes*. 2016; 11(5):e12–e15

- 221- Best JR, Theim KR, Gredysa DM, Stein RI, Welch RR, Saelens BE et al. Behavioral economic predictors of overweight children's weight loss. *J Consult Clin Psychol.* 2012;80(6):1086–1096
- 222- Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(10):1310–1316
- 223- McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Hubbard VS et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res.* 2002;10(7):642–650
- 224- Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1743–1745
- 225- Robey FA, Liu TY. Limulin: a C-Reactive Protein From *Limulus Polyphemus*. *The Journal of Biological Chemistry* 1981;256(2):969–975.
- 226- Emsley J, White HE, O'Hara BP, Oliva G, Srinivasan N, Tickle IJ, Blundell TL, Pepys MB, Wood SP. Structure of Pentameric Human Serum Amyloid P Component. *Nature* 1994; 367(6461):338–45.
- 227- Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, and Mantovani A. Pentraxins At The Crossroads Between Innate Immunity, Inflammation, Matrix Deposition, And Female Fertility. *Annual Review of Immunology* 2005;23:337–366.
- 228- Pepys MB, Hirschfield G. C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation* 2003;111(12):1805–1812
- 229- Lu J., Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Closs TW, Sun PD. Structural Recognition And Functional of Fcγr By Innate Pentraxins. *Nature* 2008;456(7224):989-992.
- 230- Balhara J, Koussih L, Zhang J, Gounni S.A. Pentraxin 3: An Immuno-Regulator in the Lungs. *Front Immunol* 2013;4:127
- 231- Inforzato A, Riviuccio V, Morreale AP, Bastone A, Salustri A, Scarchilli L, et al Structural Characterization Of PTX-3 Disulfide Bond Network And Its Multimeric Status In Cumulus Matrix Organization *J. Biol. Chem.* 2008;283(15):10147-10161

- 232- Inforzato A, Baldock C, Jowitt TA, Holmes DF, Lindstedt R, Marcellini M, et al . The Angiogenic Inhibitor Long Pentraxin PTX-3 Forms An Asymmetric Octamer With Two Binding Sites For FGF2. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17681-17692.
- 233- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111– 1119
- 234- Brugger-Andersen T, Ponitz V, Kontny F, Staines H, Grundt H, Sagara M, et al. The long pentraxin 3 (PTX-3): a novel prognostic inflammatory marker for mortality in acute chest pain. *Thromb Haemost* 2009; 102: 555– 563.
- 235- Dubin R, Li Y, Ix JH, Shlipak MG, Whooley M, Peralta CA. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 2012; 163: 274– 279.
- 236- Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, Kim C, Lee SH, Yoon BW. Pentraxin 3: a novel and independent prognostic marker in ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2012; 220: 581– 586.
- 237- Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, Barany P, Yilmaz MI, Snaedal-Jonsdottir S et al. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM* 2008; 101: 397– 405.
- 238- Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, Qureshi AR, Saglam M, Ipcioğlu OM et al. Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 976– 985.
- 239- Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 889– 897.
- 240- Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 538– 544.

- 241- Witasap A, Ryden M, Carrero JJ, Qureshi AR, Nordfors L, Naslund E et al. Elevated circulating levels and tissue expression of pentraxin 3 in uremia: a reflection of endothelial dysfunction. PLoS One 2013; 8: e63493.
- 242- Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K. et al. Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals. Am J Hypertens 2013; 26: 1250– 1255.
- 243- Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3(PTX 3): An Endogenous Modulator of the Inflammatory, Response Mediators Inflamm. 2012;2012:920517
- 244- Diamond JM, Meyer NJ, Feng R et al: Variation in PTX-3 is associated with primary graft dysfunction after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med, 2012; 186: 546–52
- 245- Peri G, Inrona M, Corradi D, LAcutti G, Signoirini S, Avanzini F et al., PTX-3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans, Circulation. 2000 Aug 8;102(6):636-41
- 246- Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P et al, Prognostic significance of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction. Circulation. 2004 Oct 19;110(16):2349-54.
- 247- Kotooka N, Inoue T, Aoki S, Annan M, Komada H, Node K. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008 Oct 30;130(1):19-22
- 248- Suzuki S., Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. Am Heart J. 2008 Jan;155(1):75-81
- 249- Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein H, Schmid F, Schmitz G, Mantovani A, Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells, Atherosclerosis. 2004 Aug;175(2):221-8.
- 250-

- 251- Napoleone E, Di Santo A , Bastone A , Peri G, Mantovani A, Gaetano G, Daet al., Long pentraxin PTX-3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 May 1;22(5):782-7.
- 252- Napoleone E, Di Santo A, Peri G, Mantovani A, Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R, “The long pentraxin PTX-3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation,” *J Leukoc Biol.* 2004 Jul;76(1):203-9.
- 253- Inoue K, Sugiyama A, Reid P.C, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K et al., Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a mark- er for unstable angina pectoris, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jan;27(1):161-7.
- 254- Matsui S, Ishii J, Kitagawa F et al., “Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction,” *Atheroscleroses, Atherosclerosis.* 2010 May;210(1):220-5.
- 255- Angeli F,, Angeli E, Trapasso M, Verdecchia P, Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia., *Hypertens Res.* 2020 May 14
- 256- Dongel I, Gokmen AA, Camas HE Diagnostic significance of biochemical markers and pentraxin-3 in the differential diagnosis of malign, benign pleural effusion and empyema., *J Pak Med Assoc.* 2020 May;70(5):860-864.
- 257- Çetin M, Yavuz İH, Yavuz GÖ, Karaman K Evaluation of pentraxin 3 level and cardiac functions in psoriatic children. *Turk J Pediatr.* 2020;62(1):39-45
- 258- Hamza RT, Elfaramawy AA, Mahmoud NH. Serum Pentraxin 3 Fragment as a Noninvasive Marker of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(1):11-20
- 259- Tanner JM: Growth and endocrinology of the adolescent. In Gardner LI [ed]: *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescents*, p 14. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
- 260-

- 261- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76
- 262- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082–1090.
- 263- 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* 1985; 28: 412-419.
- 264- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
- 265- Slusher AL, Huang CJ, Acevedo EA. The Potential Role of Aerobic Exercise-Induced Pentraxin 3 on Obesity-Related Inflammation and Metabolic Dysregulation. *Mediators Inflamm* 2017;2017:1092738
- 266- Murano I, Barbatelli G, Parisani V et al., “Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice,” *Journal of Lipid Research*, vol. 49, no. 7, pp. 1562–1568, 2008.
- 267- Veilleux A, MCaron-Jobin M, Noël S, Laberge PY, Tchernof A. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. *Diabetes*, vol. 60, no. 5, pp. 1504–1511, 2011.
- 268- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, no. 1, pp. 175–184, 2007.

- 269- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α -and obesity-induced insulin resistance. *Science*, vol. 271, no. 5249, pp. 665–670, 1996.
- 270- Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, no. 46, pp. 45777–45784, 2003.
- 271- Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T et al. Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 110, no. 5, pp. 905– 913, 2010.
- 272- Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C, Vinci P, Biolo G, Fonda M, et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med*. 2009;9:243–8.
- 273- Vieira V, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and lowfat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, vol. 296, no. 5, pp. E1164– E1171, 2009.
- 274- Yoneda M, Uchiyama T, Kat o S, Endo H, Fujita K, Yoneda K, Mawata ri H, Iida H, Taka has hi H, Kirikoshi H, Inam ori M, Nozak i Y, Kobayas hi N, Kubota K, Saito S, Mae yama S, Sagara M, Aburata ni H, Kodama T, Nakaj ima A. Plasma Pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 53.
- 275- Boga S, Koksa l AR, Alkim H, Yilmaz Ozguven MB, Bayram M, Ergun M, Sisma n G, Tek in Neijma nn S, Alkim C. Plasma pentraxin 3 differentiates nonalcoholic steatohepatitis (NASH) from non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 393-399.

- 276- Colak Y, Senates E, Yes il A, Yilmaz Y, Ozt urk O, Doganay L, Cosk unpinar E, Kahrama n OT, Mesc i B, Ulas oglu C, Tunce r I. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2013; 43: 100-107.
- 277- Loria P, Marcheini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratz iu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* 2014; 232: 99-109.
- 278- Yılmaz AA, Ozaydın E, Demirel F, Kose G. A Retrospective Evaluation of the Factors Contributing to Obesity and the Existence of Metabolic Syndrome in Adolescents *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 2016; 185: 1
- 279- Simsek E, Balta H, Balta Z. Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *The Turkish journal of pediatrics*, 2010, 52.6: 602.
- 280- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1070–1077
- 281- Gülmez R., Demirel F. Obez Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Eşlik Eden Endokrin ve Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Faktörler. 2015. 9(2).
- 282- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752–1761.
- 283- Witasp A, Carrero JJ, Michaëlsson K, Ahlström H, Kullberg J, Adamsson V. Inflammatory Biomarker Pentraxin 3 (PTX-3) in Relation to Obesity, Body Fat Depots and Weight Loss *Obesity* (2014) 22, 1373-13
- 284- Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from framingham to the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial. *Am J Cardiol*. 2000;86:S19–22.79
- 285- Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I et al (1999) Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells. *Circ Res* 84:1085–1094

- 286- Ting HJ, Stice JP, Schaff UY et al (2007) Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 100:381–390
- 287- Boga S, Koksal AR, Alkim H, Yilmaz Ozguven MB, Bayram M, Ergun M, Sisman G, Tekin Neijman S, Alkim C. Plasma pentraxin 3 differentiates nonalcoholic steatohepatitis (NASH) from non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 393-399.
- 288- Yoneda M, Uchiyama T, Kato S, Endo H, Fujita K, Yoneda K, Mawata ri H, Iida H, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozak i Y, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Mae yama S, Sagara M, Aburatani H, Kodama T, Nakajima A. Plasma Pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 53
- 289- Gurel H, GencH, Celebi G, Sertoglu E, Cicek AF, Kayadibi H et al. Plasma pentraxin-3 Is Associated With Endothelial Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Oct;20(20):4305-4312
- 290- Bray G.A. Popkin BM. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: health be damned! Pour on the sugar. *Diabetes Care*, 2014. 37(4): p. 950-6.
- 291- Ball S.D., et al., Prolongation of satiety after low versus moderately high glycemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics*, 2003. 111(3): p. 488-94.
- 292- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
- 293- Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *Eur J Immunol* 2003;33:465-473.
- 294- Dias AA, Goodman AR, Dos Santos JL, et al. TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. *J Leukoc Biol* 2001; 69:928-936.

295- Levy-Marchal C, Arslanian S, CutfieldW, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5189–98.

296- Schwartz B, Jacobs Jr DR, Moran A, et al. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic–hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. Diabetes Care 2008;31:783–8.

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 14/02/2019
TOPLANTI NO : 2019/04

KARARLAR :

- 6- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-26-14/02 Protokol no'lu "Çocuklarda Metabolik Sendrom Ölçütleri ile Pentraksin-3 Seviyelerinin İlişkisi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı