



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

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

**OBEZ ÇOCUKLARDA ERKEN KARDİYOVASKÜLER RİSK
BELİRTEÇLERİ OLARAK ADROPİN, ASİMETRİK DİMETİL
ARJİNİN, SİMETRİK DİMETİL ARJİNİN VE N-MONOMETİL-
L-ARJİNİN DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Halime ÇİÇEK

KASIM-2020



**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUKLARDA ERKEN KARDİYOVASKÜLER RİSK
BELİRTEÇLERİ OLARAK ADROPİN, ASİMETRİK DİMETİL
ARJİNİN, SİMETRİK DİMETİL ARJİNİN VE N-MONOMETİL-
L-ARJİNİN DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halime ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bahri ELMAS

KASIM-2020

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 2019-6-26-12 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMA VE SİMGELER.....	i
BEYAN.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. OBEZİTE	4
2.1.1. Obezitenin Tanımı.....	4
2.1.2. Çocukluk Çağında Obezite	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3. OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	10
2.3.1. Vücut Kitle İndeksi	10
2.3.2. Boya Göre Ağırlık Yüzdesi (Rölatif ağırlık)	13
2.3.3. Deri Altı Yağ Kalınlığı Ölçümleri	13
2.3.4. Bel Çevresi Ölçümü ve Bel/Kalça Oranı	13
2.3.5. Bioelektrik İmpedans Analizi	14
2.3.6. Su Altı Tartımı İle Vücut Dansitesinin (Vücut Yağ Oranı Yoğunluğu) Hesaplanması	14
2.3.7. Dual Enerji X-Ray Absorbsiometre	14
2.3.8. Ultrasonografi	15
2.3.9. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.3.10. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.4. OBEZİTENİN ETYOPATOGENEZİ.....	16
2.4.1. Genetik Faktörler	18

2.4.2.	Yaş	18
2.4.3.	Cinsiyet	19
2.4.4.	Beslenme Alışkanlıkları	19
2.4.5.	Fiziksel Aktivite	20
2.4.6.	Sosyoekonomik Düzey	20
2.4.7.	Psikolojik Faktörler	21
2.4.8.	Hormonal Faktörler	21
2.5.	OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI	22
2.5.1.	Obezitenin Başlama Yaşına Göre	22
2.5.1.1.	Çocukluk döneminde başlayan obezite	22
2.5.1.2.	Erişkinlik döneminde başlayan obezite	22
2.5.2.	Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre	22
2.5.2.1.	Hiperselüler (hiperplastik) obezite	22
2.5.2.2.	Hipertrofik obezite	23
2.5.2.3.	Jinekoid tip (armut tip) obezite	23
2.5.2.4.	Android tip (elma tip) obezite	23
2.5.3.	Etiyolojide Rol Oynayan Faktörlere Göre	23
2.5.3.1.	Basit obezite (eksojen, primer obezite)	23
2.5.3.2.	Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı sekonder obezite	23
2.6.	OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI	23
2.6.1.	Endokrin ve Metabolik Bozukluklar	25
2.6.1.1.	Hiperinsülinemi ve insülin direnci	25
2.6.1.2.	Tip 2 Diabetes mellitus	26
2.6.1.3.	Metabolik sendrom	27
2.6.1.4.	Dislipidemi	27
2.6.1.5.	Polikistik over sendromu	28

2.6.1.6. Erken puberte	29
2.6.1.7. Tiroid bozuklukları.....	29
2.6.2. Solunum Sistem Bozuklukları.....	29
2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bozuklukları.....	30
2.6.3.1. Gastroözofajiyal reflü hastalığı	30
2.6.3.2. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	30
2.6.3.3. Kolelitiazis	31
2.6.4. Dermatolojik Sistem Bozuklukları.....	31
2.6.5. Kas İskelet Sistemi Bozuklukları	31
2.6.6. Nörolojik Sistem Bozuklukları	31
2.6.7. Psikososyal Bozukluklar	32
2.6.8. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları	32
2.6.8.1. Hipertansiyon	33
2.6.8.2. Kardiyak fonksiyon bozukluğu	33
2.6.8.3. Koroner arter hastalığı.....	34
2.7. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE BELİRTEÇLERİ.....	34
2.7.1. C-Reaktif Protein	35
2.7.2. Homosistein	35
2.7.3. Epikardiyal Yağ Doku.....	36
2.7.4. Sol Ventrikül Kitle İndeksi	36
2.7.5. Karotis İntima Media Kalınlığı	37
2.7.6. Aort Distensibilitesi	37
2.7.7. Nitrik Oksit	38
2.7.8. Adropin	39
2.7.9. Metil Arjininler	41
2.7.9.1. Asimetrik dimetil arjinin	42

2.7.9.2. Simetrik dimetil arjinin	45
2.7.9.3. N-monometil-L-arjinin.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA	48
3.2. HASTA VE KONTROLLERİN ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ.....	49
3.3. NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI	50
3.4. SERUMDA ENFLAMATUVAR VE METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ	51
3.5. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME	52
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	52
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR.....	104
7. ÖZET.....	106
8. ABSTRACT.....	108
KAYNAKLAR	110
EKLER.....	163
EK1: ÖZGEÇMİŞ.....	163
EK2: ETİK KURUL ONAYI	166

KISALTMA VE SİMGELER

AD	: Aortik distensibilite
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
ADRB3	: β 3-adrenerjik reseptör
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BÇ	: Bel çevresi
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BİA	: Biyoelektrik impedans analizi
BKO	: Bel/kalça oranı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
COSI-TUR	: Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
CRP	: C-reaktif protein
DAB	: Diyastolik arter basıncı
DDAH	: Dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz
DEXA	: Dual enerji x-ray absorpsiyometresi
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EYD	: Epikardiyal yağ doku
EBF	: Epidermal büyüme faktörü

EKO	: Ekokardiyografi
eNOS	: Endotel nitrik oksit sentaz
ENPP1	: Ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1
FBFR	: Fibroblast büyüme faktör reseptörü
FGFR1	: Fibroblast büyüme faktörü reseptör 1
GBD	: Global Burden of Disease Study
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	:Glukagon-like peptit-1
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı tip 4
GÖRH	: Gastroözofajiyal reflü hastalığı
HBSC	: Okul Yaşındaki Çocuklarda Sağlık Davranışı Araştırması (Health Behaviour in School-Aged Children Survey)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin direnci
Hs-CRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (High sensitivity-CRP)
HT	: Hipertansiyon
IBBF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
İD	: İnsülin direnci
İL	: İnterlökin
iNOS	: indüklenebilir NOS
KAH	: Koroner arter hastalığı
Kg	: Kilogram

KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LCT	: Laktaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LEP/LEPR	: Leptin/leptin reseptörü
L-NMMA	: N-monometil-L-arjinin
LPL	: Lipoprotein lipaz
MC4R	: Melanokortin 4 reseptörü
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Metabolik sendrom
MTNR1B	: Melatonin 1 B reseptörü
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NHANES	: ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)
nNOS	: Nöronal NOS
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NPY	: Nöropeptit Y
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCSK1	: Proprotein konvertaz subtilisin kexin 1
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRMT	: Protein arjinin metiltransferaz
SAB	: Sistolik arter basıncı

SAH	: S-Adenozil homosisteine
SAM	: S-Adenozil metionin
SDMA	: Simetrik dimetilarjinin
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
SVK	: Sol ventrikül kitlesi
SVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
TBSA	: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TLR4	: Toll like reseptör 4
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TOÇBİ	: Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TURDEP-I	: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
VEGFR 2	: Vasküler endotelyal growth faktör reseptör 2
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKİ	: Vücut kitle indeksi

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.06.2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışının olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

Tarih: 15.11.2020

Halime ÇİÇEK

İmza:

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR, Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI, Doç. Dr. İbrahim CANER, Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU'na, üzerimizde emeği çok olan, şu an yanımızda olmasalar bile varlıklarıyla bizlere güç veren sayın Prof. Dr. Mustafa KÖSECİK ve Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN hocalarımıza,

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, yoğun iş temposu arasında çok değerli vaktini ayırarak destek ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübeleri ile bana ışık tutan tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bahri ELMAS'a,

Çalışma hastalarımın toplanmasında emeği geçen Uzm. Dr. Recep POLAT'a,

Her daim tecrübelerinden faydalandığım, benden bilgilerini esirgemeyen, üzerimde emeği olan tüm değerli uzman ve yandal uzmanı ağabeylerim ve ablalarım,

Zorlu asistanlık hayatında tanışma fırsatını yakaladığım, acı tatlı pek çok anıyı paylaştığım, her zaman desteğini hissettiğim Dr. Gizem BÖKE KOÇER ve Dr. Ece Cansu OKUR'a,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter ve personeline,

Yanımda olduklarını bildiğim, bana kardeşlik duygusunu tattıran dostlarıma, hayatımın her aşamasında sevgilerini hissettiğim, deneyimleri ile bana yol gösteren emek, sabır ve fedakârlıkla beni büyüten canım aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Halime ÇİÇEK

ŞEKİLLER

Şekil 1. Dünya ve ülke gelir grubuna göre, 5-19 yaş arası çocuklar ve adolesanlar arasında obezite sıklığı trendi, 1975–2016

Şekil 2. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 Çalışmaları: Türkiye’de 7-8 yaş çocuklarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansı

Şekil 3. Ülke ve bölgeye göre okul çocukları arasında aşırı kilolu obezite oranı

Şekil 4. 5-19 yaş arası erkek çocuklarının VKİ değerleri

Şekil 5. 5-19 yaş arası kız çocuklarının VKİ değerleri

Şekil 6. Primer kilo almaya sebep olan kısır döngüler

Şekil 7. Obezite komplikasyonlarının VKİ persantilinin artmasıyla ilişkisi (1-19 yaş)

Şekil 8. L-Arginin, ADMA, SDMA ve L-NMMA’nin yapısı

Şekil 9. ADMA’nın endotel disfonksiyonu ile ilişkisi

Şekil 10. ADMA’nın biyokimyasal yolları

Şekil 11. Adropin aminoasit dizilimi

Şekil 12. Çalışma grubunda adropin ve VKİ SSS arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 13. Çalışma grubunda adropin ve BÇ değerleri arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 14. Çalışma grubunda adropin ve BÇ/KÇ arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 15. Çalışma grubunda adropin ve doğum ağırlığı arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 16. Çalışma grubunda ADMA ve DAB arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 17. Çalışma grubunda L-NMMA ve SAB arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 18. Çalışma grubunda adropin ve insulin arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 19. Çalışma grubunda adropin ve HOMA-IR arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 20. Çalışma grubunda adropin ve TG arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 21. Çalışma grubunda adropin ve ALT arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 22. Çalışma grubunda adropin ve Hs-CRP arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 23. Çalışma grubunda ADMA ve AST arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 24. Çalışma grubunda ADMA ve ALT arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 25. Çalışma grubunda ADMA ve HbA1c arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 26. Çalışma grubunda L-NMMA ve HbA1c arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 27. Çalışma grubunda L-NMMA ve Hs-CRP arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 28. Çalışma grubunda adropin ve EYD arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 29. Çalışma grubunda adropin ve KİMK arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 30. Çalışma grubunda adropin ve SVKİ arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 31. Çalışma grubunda L-NMMA ve EYD arasındaki korelasyon analizi.

Şekil 32. Obezite tanısında Adropin için ROC eğrisi.

Şekil 33. Obezite tanısında ADMA için ROC eğrisi

Şekil 34. Obezite tanısında SDMA için ROC eğrisi

Şekil 35. Obezite tanısında L-NMMA için ROC eğrisi

TABLolar

Tablo 1. VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme

Tablo 2. Obezite tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Tablo 3. Sekonder obezite nedenleri

Tablo 4. Obezitenin komplikasyonları

Tablo 5. İnsülin direncinin neden olduğu klinik özellikler

Tablo 6. Obez ve kontrol gruplarında sosyodemografik veriler, aile öyküsü ve yaşam tarzı verilerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Obez ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Obez ve kontrol gruplarında metabolik ve enflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 9. Obez ve kontrol gruplarında ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 10. Obez ve kontrol gruplarında adropin ve metil arjinin karşılaştırılması

Tablo 11. Obez grupta ekokardiyografik parametreler ile antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı, obezite süresi ve tansiyon ölçümlerin korelasyon analizleri

Tablo 12. Obez grupta ekokardiyografik parametreler ile biyokimyasal verilerin korelasyon analizleri

Tablo 13. Obez grupta adropin ve metil arjininler ile antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı, obezite süresi ve kan basıncı değerlerinin korelasyon analizleri

Tablo 14. Obez grupta adropin ve metil arjininler ile biyokimyasal verilerin korelasyon analizleri

Tablo 15. Obez grupta adropin ve metil arjininler ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon analizleri

Tablo 16. Obez grupta adropin düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Tablo 17. Obez grupta ADMA düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Tablo 18. Obez grupta SDMA düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Tablo 19. Obez grupta L-NMMA düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, enerji dengesindeki bozulma sonucunda vücut yağ kitlesindeki aşırı artışla karakterize metabolik bir bozukluktur. Etiyolojisinde genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörler suçlanmaktadır. Obezite ile ilişkili sosyal, psikolojik ve tıbbi komplikasyonlar görülebilmektedir (Altunkaynak ve Özbek 2006, Nelson Textbook of Pediatrics 21TH Edition 2020). Son yıllarda ülkemizde çocuk ve adölesanlarda fazla kilolu ve obezite sıklığının %10,0'un üzerine çıktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Önsüz ve ark 2011) (Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR) 2013, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2019).

Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR 2016) verilerine göre 7-8 yaş çocuklarda obezite prevalansı %13,0-28,8 arasında değişmektedir (Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR 2016) 2017). Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise 2/3'ünün erişkin yaşa ulaştığında obez kaldığı bilinmektedir. Çocukluk çağındaki obezitenin erişkin yaşlarda devam etmesi, erişkin dönemde başlayan obeziteye göre morbidite ve mortalite açısından daha yüksek riske sahip olduğu bildirilmektedir (Styne 2001, Cinaz ve ark 2003). Ayrıca, çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkinliğe kadar devam etmediğinde bile, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalık durumlarına neden olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Itagi and Patil 2011). Günümüzde artan çocukluk çağı obezitesi ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Obez çocuklarda artmış insülin direnci (HOMA-IR), tip 2 DM eğilimi, dislipidemi, HT, miyokardiyal hipertrofi, elektrofizyolojik anormallikler ve protrombotik eğilim gibi faktörlerle kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış mevcuttur (Weiss et al 2004, TEMD 2019).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda obezite, düşük dereceli kronik enflamatuvar hastalık olarak tanımlanmaktadır (Monteiro and Azevedo 2010, Karakoç ve ark 2019). Kardiyovasküler hastalık oluşumundaki temel etkenlerden birisi olan

aterosklerozun oluşumunda, kronik enflamasyon önemli bir predispozan faktördür (Monteiro and Azevedo 2010). Enflamasyonun KVH'larla ilişkisini belirlemede kullanılan farklı klinik ve laboratuvar belirteçler bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde ailede KVH öyküsü, HT, dislipidemi, hiperinsülinemi, HOMA-IR, karotis intima media kalınlığı (KİMK), epikardiyal yağ doku (EYD) ölçümü, high sensitivity-CRP (hs-CRP) ve homosistein sıklıkla kullanılan belirteçler arasındadır (Albert et al 2002, Libby et al 2002, Kim et al 2012, Ural 2011, Topal ve Saatçi 2015, <https://tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>). Ancak mevcut belirteçlerle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu nedenle obez çocuklarda daha hassas enflamatuvar parametreler kullanılarak aterosklerozun erken dönemde saptanması ilgi çekici konular arasındadır.

Kronik enflamasyonun oksidan ve antioksidan dengede bozulmaya yol açarak oksidatif stres ve nitrik oksit (NO) aracılığı ile nitrosatif strese neden olduğu bilinmektedir. Nitrik oksit, arjinin amino asitinden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sentezlenen, vazodilatasyondan enflamatuvar sitokinlerin salınımına kadar önemli fonksiyonları olan bir moleküldür. Nitrik oksitin sitoplazmik guanilat siklaz enzimi aktivasyonu ile damar düz kaslarında gevşemeye yol açarak kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Gültekin ve ark 1996, Katz et al 1999). Bu özellikler, NO'nun obez çocuklarda KVH belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda genellikle NO metabolitlerinin KVH'larla ilişkileri araştırılmıştır (Cekmen ve ark 2001, Raghavan and Dikshit 2004). Çocuklarda, NOS enzim fonksiyonu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Adropin, ilk kez 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilen enerji hemostazının sürdürülmesinde ve insülin cevabında rolü olduğu bildirilen bir proteindir (Kumar et al 2008, Lovren et al 2010). Adropin ekspresyonunun obezite, DM, HT ve KVH'lar ile ilişkisi gösterilmiştir (Ganesh Kumar et al 2012, Yu et al 2014, Gu et al 2015). Obezitenin karaciğerde adropin transkriptleri veya serum adropin konsantrasyonlarını azaltarak belirgin HOMA-IR ve karaciğerde artmış yağlanma da dâhil olmak üzere metabolik dengenin bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kumar et al 2008, Ganesh Kumar et al 2012). Adropinin endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu düzenleyerek endotel disfonksiyonuna karşı

koruyucu etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir. İn vitro çalışmalarda adropin ile muamele edilmiş endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunda artış ile birlikte eNOS ekspresyonunda pozitif regülasyon gerçekleştiği gösterilmiştir (Lovren et al 2010). Yu ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada, düşük adropin düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Mevcut bilgiler, adropinin endotel disfonksiyonu ve KVH riskini göstermede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), L-arjinin aminoasidi rezidülerinin protein arjinin metiltransferaz (PRMT) enzimleri ile metillenmesiyle üretilen ve proteolizis sırasında salınan endojen bir NOS inhibitörüdür. Metillenmiş proteinlerin proteolitik katabolizması sırasında ADMA ile birlikte diğer serbest metilarjinin rezidüleri olan simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) de salınmaktadır (Aydın et al 2013). ADMA düzeylerindeki artışın NOS için gerekli olan L-arjinin ile yarışmaya girerek NO üretiminde azalma ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı bildirilmektedir (Tariq and Khan 2016). SDMA ve L-NMMA, ADMA'nın izomerleridir (Aydın et al 2013). L-NMMA'nın NOS enzim inhibisyonu etkisi ADMA ile eşit olmasına rağmen plazma düzeyleri ADMA'dan 10 kat daha düşüktür. ADMA ile eşit düzeylerde üretilen SDMA'nın ise NOS enzim aktivitesine direkt etkisi olmamakla birlikte L-arjininin hücre içine alımını engellediği bildirilmektedir (Bełtowski and Kedra 2006, Winkler et al 2018). ADMA'nın endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun patogenezinde rol alması nedeni ile kardiyovasküler biyobelirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (Cooke 2000, Buğdaycı ve Serin 2005). Hiperinsülinemi veya hiperlipidemi ADMA üretimini stimüle etmekte, ADMA'nın yıkım ya da üretiminden sorumlu enzimlerin aktivitesi veya düzeylerinde değişiklik oluşturmaktadır (Aydın et al 2013). ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonunun vasküler NO'nun azalması ve vasküler süperoksit seviyelerinin artmasına bağlı olduğu bildirilmektedir (Richter et al 2005).

Çalışmamızda obez çocuklarda NO düzeylerini etkileyen adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeyleri birlikte çalışılarak diğer enflamatuvar ve kardiyovasküler belirteçler ile ilişkilerinin belirlenmesi ve kardiyovasküler erken belirteç olarak rollerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, DSÖ tarafından “sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır (World Health Organization 2000). Kelimenin kökeni Latince’de yer alan “obesiteus” sözcüğüdür ve iyi beslenmiş anlamına gelmektedir. DSÖ tarafından en riskli on hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarında KAH, diyabet, tiroid hastalıkları ve kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (Sahoo et al 2015). Obezite sıklığının artışında kalori düzeyi yüksek olan karbonhidrat ve yağlı besinlerin tüketilmesi, televizyon ve bilgisayar ile fazla zaman geçirme, düşük fiziksel aktivite, ulaşım araçlarının kullanımının giderek artması gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (Karaçil ve Şanlıer 2014).

Obezite tespitinde vücut kitle indeksi (VKİ), vücut kitle indeksi standart sapma skoru; (VKİ SSS) ve/veya bel çevresi (BÇ) ya da bel-kalça çevresi oranı (BÇ/KÇ) gibi parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan VKİ en pratik metod olarak kabul edilmekle birlikte yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. DSÖ tarafından çocuk ve adolesanlarda yapılan sınıflamaya göre 5-19 yaş grubundaki çocuk ve adolesanlarda fazla kiloluluk VKİ SSS’in bir standart sapmanın veya VKİ’nin 85. persantilin üzeri, obezite ise VKİ SSS’in iki standart sapma veya VKİ’nin 95. persantilin üzeri olarak tanımlanmıştır (Sahoo et al 2015, WHO 2018).

2.1.2. Çocukluk Çağında Obezite

Obezitenin görülme sıklığı erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da hızla artmakta olup, ciddi problemlere yol açmaktadır (TEMD 2019). DSÖ tarafından 2016 yılı itibari ile dünyada 5 yaşın altında 41 milyon fazla kilolu veya obez çocuk bulunduğu bildirilmiştir (Yılmazbaş ve Gökçay 2018). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, Türkiye’de 15 yaş ve üstü obezite oranı 2008 yılında %15,2 iken, 2014 yılında %19,9’a yükselmiş olup 2016 yılında %19,6 olarak saptanmıştır

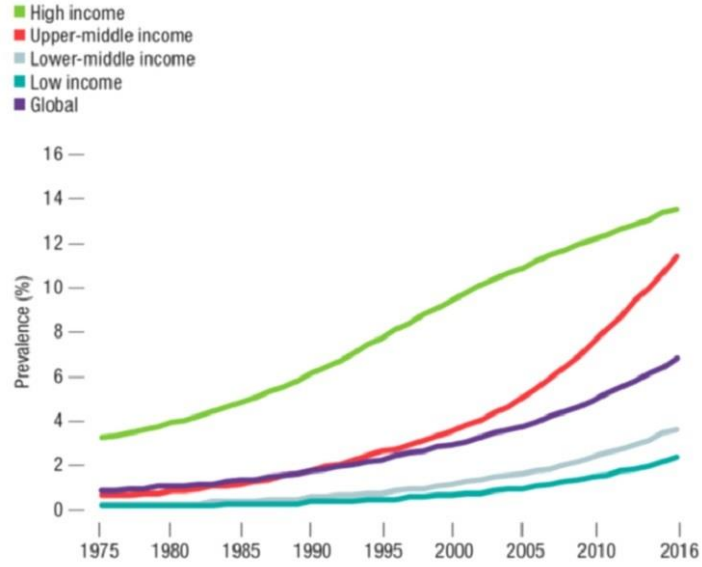
(<http://tuikweb.tuik.gov.tr> 2017). Global Burden of Disease Study (GBD) 2013 yılı verilerine göre fazla kilolu ve obezite prevalansı 1983 yılından 2013 yılına kadar; çocuklarda %47,1, erişkinlerde ise %27,5 oranında artış göstermiştir (NG et al 2013). Günümüzde obezite çocukluk çağının özellikle adölesan dönemin en sık görülen kronik hastalıklarından olup, sıklığı da giderek artmaktadır. Bu durum erişkin dönemde de obeziteye ve beraberinde diğer kronik hastalıklara neden olabilmektedir.

Çocukluk çağında görülen obezitenin sıklığı hayatın ilk yılları, 5-6 yaş ve puberte dönemlerinde artış göstermektedir (İnal ve Canbulat 2012). Düşük doğum ağırlıklı ya da iri doğum ağırlıklı bebekler, obezite açısından çocukluk ve erişkinlik döneminde riskli grupta yer almaktadırlar. Ayrıca anne ve babanın obez olma durumunun çocuklar için obezite riskini arttırdığı gösterilmiştir (Yılmazbaş ve Gökçay 2018).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1975-2016 yılları arasında obezite prevalansı dünya genelinde üç kat artış göstermiştir. Obezite genel olarak yüksek gelirli ülkelerde yüksek prevalansa sahip olmakla birlikte 5-19 yaş arası çocuklarda, düşük-orta gelirli ülkelerde prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (WHO 2018).

Obezitenin en sık görüldüğü ABD’de yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması’nda [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] obezite prevalansının 2003-2004 yıllarında kadınlarda %33,2, erkeklerde %31,1; 2005-2006 yıllarında ise kadınlarda %35,3, erkeklerde %33,3 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada obezite prevalansı 2-19 yaş gurubu çocuk ve adölesanlarda 2003-2006 yıllarında %16,3, 2011-2012 yıllarında %16,9; 6-11 yaş grubu çocuklarda ise 2003-2004 yıllarında %19,0, 2005-2006 yıllarında %15,0, 2007-2008 yıllarında %20,0 olarak bildirilmiştir (TEMD 2019).



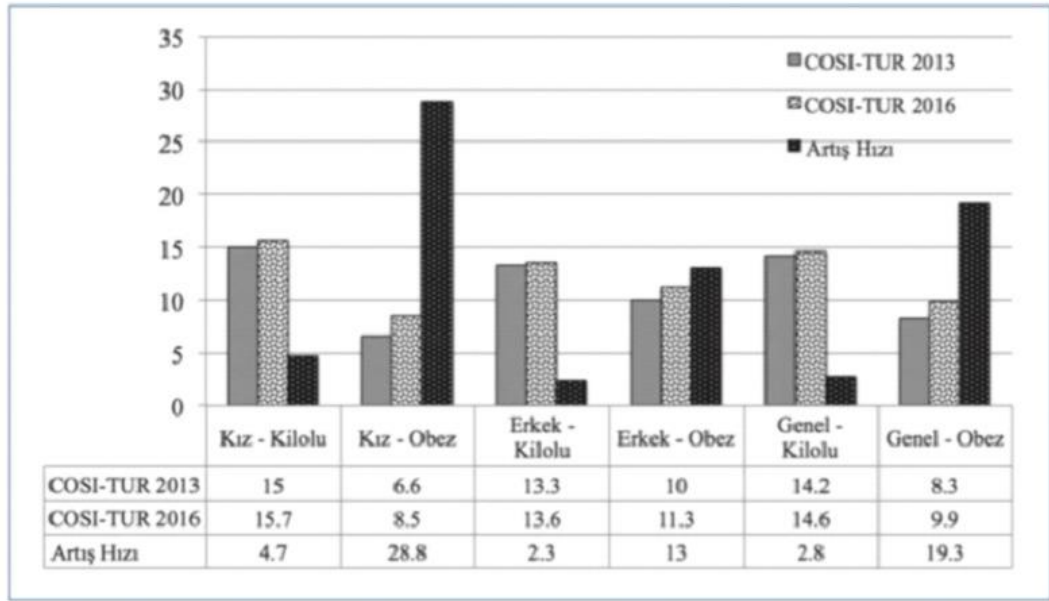
(WHO 2018)

Şekil 1. Dünya ve ülke gelir grubuna göre, 5-19 yaş arası çocuklar ve adolesanlar arasında obezite sıklığı trendi, 1975–2016

Avrupa’da erişkinlerde fazla kilolu olma prevalansı kadınlarda %28-78, erkeklerde ise %32,0-79,0 olarak tespit edilmiştir. Fazla kilolu olma durumunun en yüksek olduğu ülkeler Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere iken; obezite prevalansının en düşük olduğu ülkeler Türkmenistan ve Özbekistan’dır. Bu ülkelerde obezite prevalansının kadınlarda %7,0-36,0, erkeklerde ise %5,0-23,0 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (WHO 2007, Tabanlı 2017).

41 ülkede 11, 13 ve 15 yaş gruplarında yapılan Okul Yaşındaki Çocuklarda Sağlık Davranışı Araştırması [Health Behaviour in School-Aged Children Study (HBSC)]’ında 2001-2002 yıllarında 13 yaş grubunda kızların %24,0’ünün, erkeklerin %34,0’ünün fazla kilolu; 15 yaş grubunda ise kızların %31,0’inin, erkeklerin %28,0’inin fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Obezite oranı ise 13-15 yaş kızlarda %5,0 ve erkeklerde %9,0 olarak saptanmıştır. HBSC 2009-2010 raporunda ise 11 yaş grubunda kızların %7,0’si, erkeklerin %16,0’sı, 13 yaş grubunda kızların %10,0’u, erkeklerin %18,0’i ve 15 yaş grubunda kızların %6,0’sının, erkeklerin %17,0’sinin fazla kilolu veya obez olduğu belirlenmiştir (Health Behaviour In School-Aged Children (HBSC) Study 2012).

Ülkemizde çocuk yaş grubunda obezite ile ilgili kapsamlı olarak yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2013 yılında yürütülen COSI-TUR 2013'te 7-8 yaş grubu çocuklarda fazla kiloluluk sıklığı %14,2, obezite %8,3 olarak saptanmıştır (COSI-TUR 2013). COSI-TUR 2016'da ise fazla kiloluluk sıklığı %14,6, obezite sıklığı ise %9,9 olarak bulunmuştur. COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 çalışmaları sonucu ulaşılan kız ve erkek çocuklarında fazla kiloluluk ve obezite prevalansı Şekil 2'de gösterilmiştir (COSI-TUR 2016). Soylu ve ark. (2000) tarafından 1024 prepubertal ilkokul çağı çocuklarının tarandığı çalışmada, yüksek gelirli aile çocuklarında obezite prevalansı %1,7; orta gelirli aile çocuklarında %1,9 ve dar gelirli aile çocuklarında %0,5 olarak saptanmıştır. Öner ve ark. (2004) tarafından Edirne'de 12-17 yaş arasında 989 çocukta yapılan çalışmada, obezite prevalansı kızlarda %2,1, erkeklerde ise %1,6 olarak belirlenmiştir. 2014 yılında Kastamonu ilinde 5-15 yaşları arasında 2907 çocukta yapılan bir çalışmada, obezite prevalansı %6,4 olarak bulunmuştur (Tütüncü 2014). Alper ve ark. (2018) tarafından 1990-1995 ile 2011-2015 yılları arasında çocuklarda obezite prevalansının değişiminin incelendiği meta analizde, obezite prevalansının %0,6'dan %7,3'e yükseldiği görülmüştür.



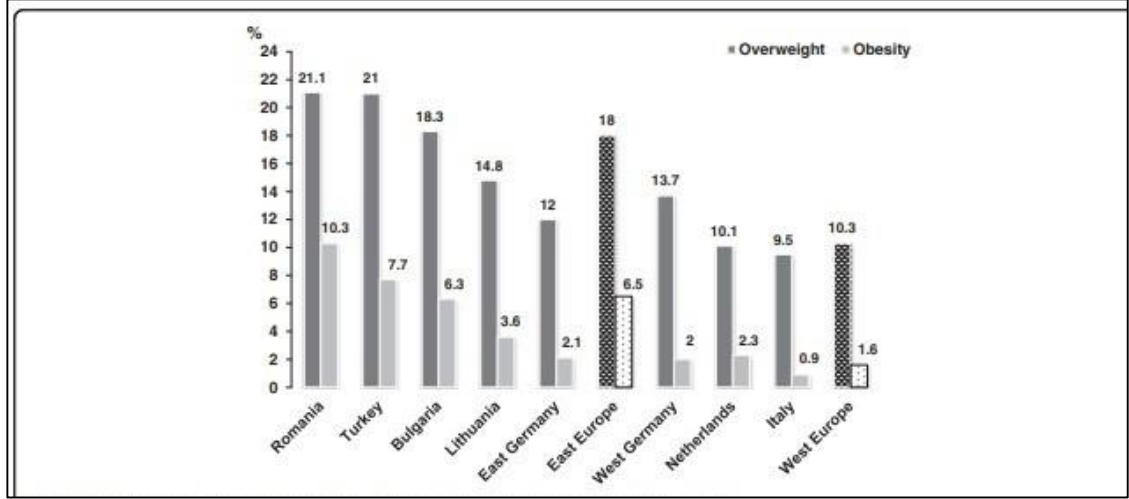
(COSI-TUR) 2013, COSI-TUR 2016)

Şekil 2. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 Çalışmaları: Türkiye’de 7-8 yaş çocuklarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansı

TC Sağlık Bakanlığı kontrolünde Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nce yürütülen Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 araştırmasında 0-5 yaş grubundaki 2567 çocuğun %8,5’inin (E:%10,1, K:%6,8) obez, %17,9’unun (E:%17,8, K:%18,0) fazla kilolu, %10,3’ünün (E:%9,7, K:%11,0) zayıf ve %5,6’sının (E:%5,6, K:%5,6) ise çok zayıf; 6-18 yaş grubundaki 2248 çocuğun %8,2’sinin (E:%9,1, K:%7,3) obez, %14,3’ünün (E:%14,2, K:%14,4) fazla kilolu, %14,9’unun (E:%15,2, K:%14,5) zayıf ve %3,9’unun (E:%3,8, K:%4,1) ise çok zayıf olduğu belirlenmiştir. 6-8 yaş grubunda yaşa göre vücut ağırlığı $\geq +2SD$ olanların oranı %4,6 (E:%6,1, K:%30,1), 9-10 yaş grubunda ise %5,0 (E:%7,0, K:%2,7) bildirilmiştir. 6-10 yaş grubunda fazla kilolu ve obezite görülme sıklığı erkeklerde kızlardan daha fazla bulunmuş ve yaş arttıkça sorunun görülme sıklığında artış bulunmuştur. Aynı araştırmada, 6-10 yaş grubu çocuklarda yaşa göre vücut ağırlığı $\geq +2SD$ üzerinde olma oranı en yüksek olan bölgelerin sırasıyla Orta Anadolu

(%11,5), Akdeniz (%8,2), Batı Marmara (%7,6) ve Doğu Marmara (%7,4) bölgelerinin olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre obezitenin en az görüldüğü bölgeler ise sırasıyla; Güneydoğu Anadolu (%3,4), Doğu Karadeniz (%3,6) ve Kuzeydoğu Anadolu (%4,1) bölgeleridir (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2014). Yapılan başka bir araştırmada 11–15 yaş arasındaki adölesanlarda, yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocukların %15,9'u, düşük sosyoekonomik düzeydeki çocukların %22,5'u fazla kilolu ve obez olarak saptanmıştır (Kocaoğlu ve Köksal 1985).

Olaya ve ark. (2015)'nin İtalya, Almanya, Hollanda, Romanya, Bulgaristan, Litvanya ve Türkiye'de 6-11 yaş arası 5206 çocukta yaptığı çalışmada 2010 yılındaki fazla kiloluluk ve obezite prevalansını belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmada Türkiye'de fazla kiloluluk prevalansı %21,2, obezite prevalansı %7,7 olarak tespit edilerek çalışmaya dahil edilen ülkeler içerisinde 2. sırada yer aldığı görülmüştür (Olaya et al 2015) (Şekil 3).



(Olaya et al 2015)

Şekil 3. Ülke ve bölgeye göre okul çocukları arasında aşırı kilolu obezite oranı

2.3. OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Çocuklarda büyüme döneminin değişkenlikleri nedeniyle obezitenin tanı kriterleri ile ilgili seçim yapmak zordur. Ölçüm yöntemlerinde amaç, yağ dokusu ile yağsız dokunun oranını belirleyebilmektir. Direkt laboratuvar ölçümleri ve indirekt antropometrik ölçümler kullanılarak vücuttaki yağ miktarı ölçülmektedir (Şanlıer 2005). Su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması, toplam vücut suyunun izotop dilüsyon ile saptanması, toplam vücut potasyumunun ölçülmesi, biyoelektrik impedans analizi (BİA), yağda eriyen gaz yöntemi, nötron aktivasyonu, radyolojik görüntülemeler [ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme MRG), dual enerji x-ray absorpsiyometresi (DEXA)] vücutta yağın direkt ölçümünü sağlayan yöntemlerdir. İndirekt ölçümlerde ise deri kıvrım kalınlığı (triceps, biceps, subscapula, suprailiac vb.), çevre ölçümleri (üst orta kol, bel, kalça, uyluk, baldır) ve VKİ yer almaktadır. DSÖ tarafından ise VKİ'nin kullanılması önerilmektedir (Kayıhan ve Ersöz 2009).

2.3.1. Vücut Kitle İndeksi

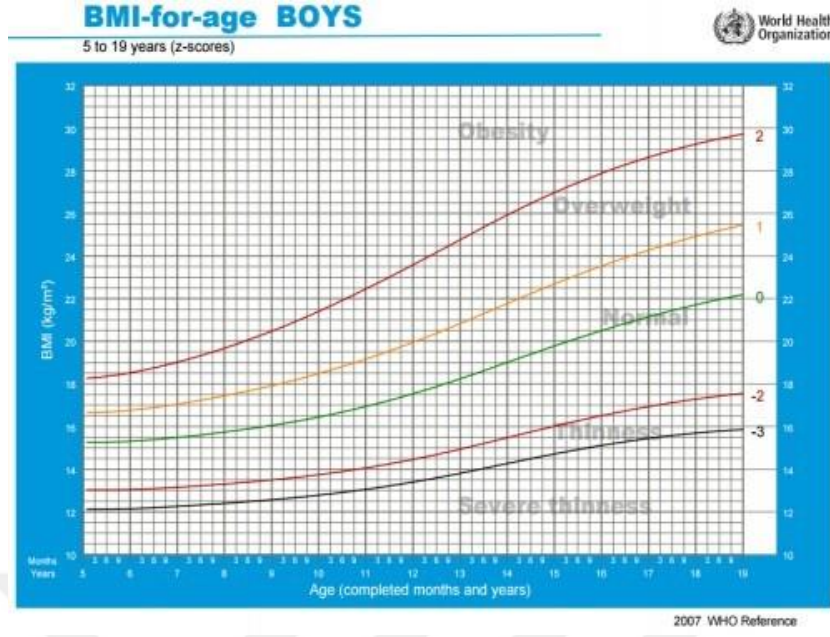
Vücut kitle indeksi (Quatalet İndeksi), obezitenin tanımında en pratik ve en yaygın olarak kullanılan, vücut yağ oranı ile iyi korele olan antropometrik parametredir (Ersoy ve Çakır 2007, TEMD 2019). Çocuk ve adölesanlar için obezite tanımlanırken, yaş ve cinsiyete göre uyarlanmış VKİ kullanılmaktadır (Raj and Kumar 2010). Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının kilogram (kg) cinsinden, metrekare cinsinden boya bölünmesiyle hesaplanır ($VKİ = \text{ağırlık} / \text{boy}^2 = \text{kg} / \text{m}^2$). Birleşik Devletler Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, antropometrik ölçümler için VKİ-Z (VKİ SSS) skorlamasını geliştirmiştir. Bu skor, gözlenen değer ile referans popülasyonun yaşa ve cinsiyete göre ortanca değeri arasındaki farkın, referans popülasyonun standart sapmasına oranıdır. Bu doğrultuda yaşa ve cinsiyete göre z skorunun sıfır olması 50. persantil değere, +1 olması, 84. persantil değere, +2 olması, 94. persantil değere, +2,85 olması, 99. persantil değere denk gelmektedir (Wang and Lobstein 2006, Çalışkan ve Atak 2013).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2006 yılında 0-5 yaş çocuklar için büyüme standartları, 2007 yılında ise 5-19 yaş grubu çocuklar ve adölesanlar için büyüme referans değerleri yayımlanmış olup günümüzde çocuk ve adölesanlarda yaşa göre VKİ değerleri kullanılmaya başlanmıştır (<https://www.who.int/growthref/en/> 2007). Çocuk ve adölesanlarda fazla kilolu ve obezite sınıflandırmasında kullanılması önerilen tablolara göre 5-19 yaş grubundaki çocuklar ve adölesanlarda fazla kiloluluk $>+1,00$ SD veya >85 persantil, obezite ise $>+2,00$ SD veya >95 persantil olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) (Şekil 4 ve 5) (TEMD 2019).

Tablo 1. VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme

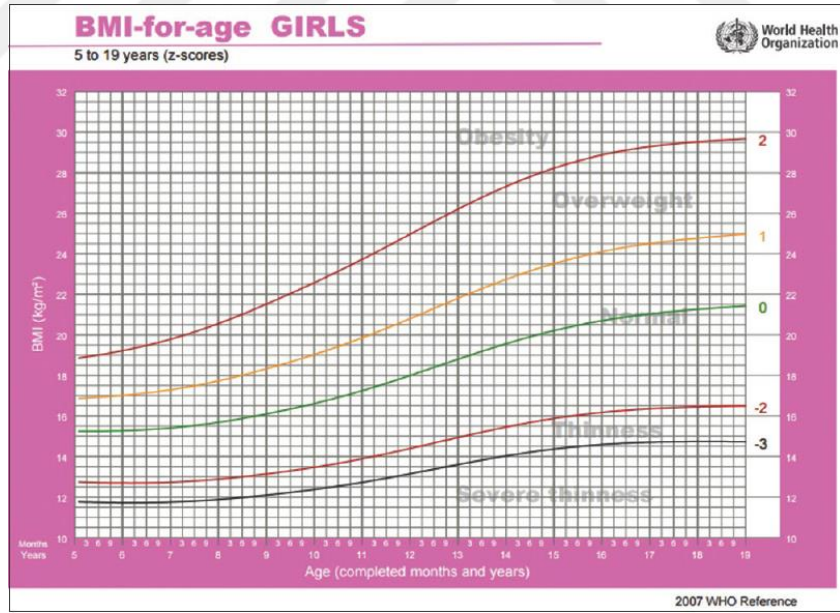
Gruplar	Erişkinler VKİ	Çocuk ve Adölesanlar VKİ-Z Skoru (SD)	Çocuk ve Adölesanlar VKİ-Persantil
Zayıf	<18,50	<-2,00 SD	<%5,0
Normal	18,5-24,99	$\geq-2,00$ -<1,00 SD	$\geq\%5,0$ -<%85,0
Fazla Kilolu	25,00-29,99	$\geq1,00$ -<2,00 SD	$\geq\%85,0$ -<%95,0
Obez	$\geq30,00$	$>2,00$ SD	$\geq\%95,0$
Obez I (Hafif)	30,00-34,99	-	95. persantile karşılık gelen VKİ'nin %100,0-120,0'si
Obez II (Orta)	35,00-39,99	-	95. persantile karşılık gelen VKİ'nin %120,0-140,0'ı
Obez III (Ağır-Morbid)	$\geq40,00$	-	95. persantile karşılık gelen VKİ'nin $>\%140,0$ 'ı

(TEMD 2019)



(<https://www.who.int/growthref/en/> 2007)

Şekil 4. 5-19 yaş arası erkek çocuklarının VKİ değerleri



(<https://www.who.int/growthref/en/> 2007)

Şekil 5. 5-19 yaş arası kız çocuklarının VKİ değerleri

2.3.2. Boya Göre Ağırlık Yüzdesi (Rölatif ağırlık)

Çocuğun kilosunun, boyuna uyacak olan ideal kilosuna göre yüzde olarak ifade eden bir ölçüm aracıdır (Rölatif ağırlık= Hastanın ağırlığı / ideal ağırlığı x 100). Çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persantilde olduğu yaşın 50. persantildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Ölçülen ağırlığın ideal ağırlığa oranı ile rölatif ağırlık saptanır. Çocuklarda boya göre vücut ağırlığını saptama kriterlerine göre %90,0 ile %110,0 arası normal, %110,0 ile %120,0 arası fazla kilolu, %120,0 ve üzeri (+2SD'ye eş değer) ise obez olarak değerlendirilmektedir (Öztora 2005). Boyu kısa olan çocuklarda uygulanması pek uygun olmamaktadır.

2.3.3. Deri Altı Yağ Kalınlığı Ölçümleri

Vücudun çeşitli bölgelerinden kaliper (skinfold) isimli alet ile cilt kıvrımlarının aletin uçları arasında tutularak deri kıvrım kalınlığı ölçülmesi ile vücut kompozisyonu tahmin edilmektedir. Deri kıvrım kalınlığı triseps, biceps, aksiller, midabdominal, subskapular ve suprailiak ölçümleri ile yapılmaktadır (Öztora 2005). Bu ölçümlerin içinde triseps deri kalınlığı ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat çocuklarda ölçüm işlemi can yakıcı bir işlem olabileceği, şişman çocukların deri kıvrım kalınlıkları kaliperin ölçüm aralığından çok olması, gözlemci bağımlılığı, bölgesel yağlanma hakkında bilgi sağlamasına karşın, tüm vücut yağ kütlesine dönüştürüldüğünde yanıltıcı olabilmesi gibi nedenler bu yöntemin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır (Öztora 2005, Kurtoğlu ve ark 2010). Yaş ve cinsiyete göre referans değerler kullanılır. Cilt kıvrım kalınlığının, cinsiyet ve yaşa göre 85. persantil üzerinde olması obezite olarak değerlendirilir (Öztora 2005). Deri kıvrım kalınlığı ölçümünün VKİ ile korelasyonu çok yüksektir (Must et al 1991).

2.3.4. Bel Çevresi Ölçümü ve Bel/Kalça Oranı

Obeziteyi belirlemek için genellikle üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel çevresi ölçümü çocuklarda santral obeziteyi göstermede ve obezite tiplendirilmesinde de kullanılabilen en önemli yöntemlerden biridir. Bel çevresi ölçümü, ayakta iken kostalar ve iliak kemik arasındaki en dar bölge çevresidir. Kalça çevresi ise trokanter majorlar arasındaki en geniş çaptır (TEMD 2019, Akkuş 2019). Bel çevresi; HT, hipertrigliseridemi, KAH ve tip 2 DM ile ilişkili mortaliteyi saptamada önemlidir (Maffeis et al 2001, Akkuş 2019). Farklı ülkelerde çocukluk

yaş grubu için yaşa ve cinsiyete göre değişen BÇ persantilleri bulunmakta olup Türk çocukları için 7-17 yaş grubu ve 0-6 yaş grubu BÇ persantilleri de oluşturulmuştur (Hatipoglu ve ark 2008, Hatipoglu ve ark 2013). Çocuklarda BÇ/KÇ için ortalama normal değer 0,85 olarak değerlendirilmektedir (Akkuş 2019). Bel/kalça oranının >0,72 olması anormal; erkeklerde >1, kadınlarda >0,85 olması abdominal obezite olarak değerlendirilir.

2.3.5. Bioelektrik İmpedans Analizi

Düşük seviyeli elektrik akımının (500µA-800µA) vücuda verilip bu elektrik akımına karşı vücut dokularının direncinin ölçülmesi prensibine dayalı çalışılan bir yöntemdir. Yağ zayıf bir iletkenidir. Fakat yağsız vücut kütlesi su ve elektrolitlerden zengin olduğu için iyi bir iletkenidir (Karakaş ve ark 2005). Bu yöntem ile vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu ve vücut yağ yüzdesi hesaplanabilmektedir (Karakaş ve ark 2005, Talma et al 2013). Çocuklar vücut yağ yüzdesi değerlerine göre zayıf, normal, fazla kilolu, obez olarak dört gruba ayrılarak değerlendirilmektedir. Çabuk, kolay ve ekonomik bir ölçüm aracıdır. Meredith-Jones ve ark. (2015)'nin 8 yaş grubu çocuklarda DEXA ve BİA yöntemlerini karşılaştırdığı çalışmada, BİA'nın vücut kompozisyonundaki değişimi göstermede DEXA ile benzer sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

2.3.6. Su Altı Tartımı İle Vücut Dansitesinin (Vücut Yağ Oranı Yoğunluğu) Hesaplanması

Vücut ağırlığını oluşturan yağ ve yağsız dokuların yoğunluklarının su altında tartılması ile belirlenen bir ölçümdür (Akkuş 2019). Yoğunluk ölçümünde altın standart olduğu kabul edilen bir yöntemdir. Fakat bu yöntemin çocuklarda obezitenin saptanmasında kullanımının uygun olmamasından dolayı genellikle erişkinlerde kullanılmaktadır (Gürel ve İnan 2001).

2.3.7. Dual Enerji X-Ray Absorbsiometre

DEXA yönteminde minimal radyasyon maruziyeti ile kemik doku, yağsız doku ve yağlı doku olarak ayrı ayrı hesaplanabilmektedir. Bu yöntem, VKİ ile yakından ilişkilidir (Sitel ve ark 2002).

2.3.8. Ultrasonografi

Vücutta seçilen bölgelerdeki yağ dokusunun kalınlığını görüntülemek için yüksek frekanslı ses dalgaları kullanır. Subkutan yağ dokusu ile birlikte kas dokusu da ölçülebilir (Tabanlı 2017).

2.3.9. Bilgisayarlı Tomografi

Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir. Uygulama esnasında radyasyona maruz kalınması en önemli dezavantajıdır.

2.3.10. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik alanda vücuttaki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliği taranarak belirlenmektedir (Altuncu 2007). Total yağ miktarının belirlenmesinden ziyade, batin yağ miktarının saptanabilmesi, uygulama aşamasının uzun ve maliyetinin yüksek olması bu yöntemin dezavantajlarıdır.

Obezite tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması Tablo 2’de verilmiştir (Tabanlı 2017).

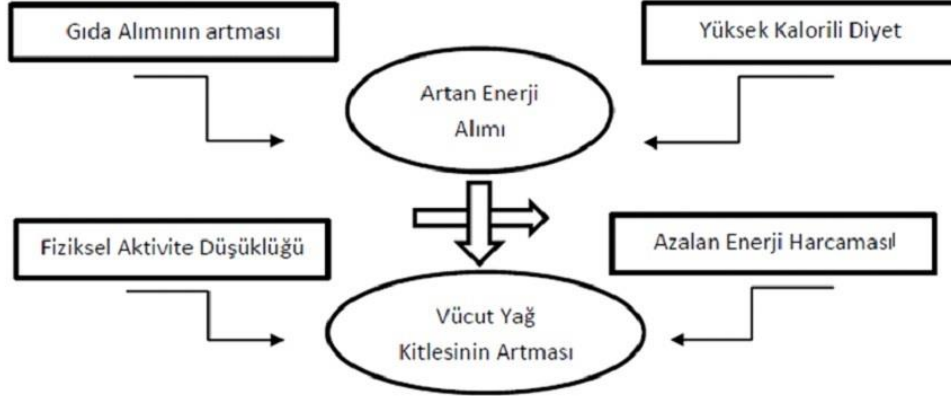
Tablo 2. Obezite tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Yöntem	Uygulanabilirliği	Doğruluğu	Maliyet
VKI	Kolay	Yüksek	Düşük
BGİA	Kolay	Yüksek	Orta
Cilt altı yağ kalınlığı	Kolay	Düşük	Düşük
USG	Orta	Orta	Orta
BT	Zor	Yüksek	Çok Yüksek
MR	Zor	Yüksek	Çok Yüksek
Vücutun Elektriksel Geçirgenliği	Orta	Yüksek	Yüksek

(Tabanlı 2017)

2.4. OBEZİTENİN ETYOPATOGENEZİ

Obezite, patogeneğinde genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, psikolojik, nörojenik, endokrinolojik, sosyokültürel ve çevresel pek çok etken bulunan kronik bir hastalıktır (Zateri ve Kokino 2004, TEMD 2019).



(Zateri ve Kokino 2004)

Şekil 6. Primer kilo almaya sebep olan kısır döngüler

TC Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında yaptığı "Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı" çalışması verileri doğrultusunda obeziteyi tetikleyen temel risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (Sağlık Bakanlığı 2010):

- Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim düzeyi
- Sosyo – kültürel etmenler
- Hormonal ve metabolik etmenler

- Genetik etmenler
- Psikolojik problemler
- Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama
- Sigara- alkol kullanma durumu
- Kullanılan bazı ilaçlar (antideprasanlar vb.)
- Doğum sayısı ve doğumlar arası süre

Tablo 3. Sekonder obezite nedenleri

Endokrin Nedenler	Hiperinsülinizm Büyüme Hormonu Eksikliği Hipotiroidi Hipogonadal Sendromlar
Hipotalamik Bozukluklar	Tümörler Enfeksiyon Travma İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)
İlaçlar	Glikokortikoidler Östrojen Progesteron Lityum Fenotiazin Amitriptilin
Genetik Sendromlar	Prader Willi Sendromu Laurence –Moon-Biedl Sendrom Down Sendromu Choen Sendromu Carpenter Sendromu Alström Sendromu

(Yeşilfidan ve Adana 2019)

2.4.1. Genetik Faktörler

Enerji dengesinin sağlanması ve yağ depolarının oluşmasında biyolojik ortam (genetik, epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal, sosyal etmenler) arasındaki etkileşimler sorumlu tutulmaktadır (TEMD 2019). Obezitede %25,0-80,0 oranında genetik etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ailede obezitenin olması, çocukluk çağı obezitesi için güçlü risk etmenlerinden birisidir (Mentes ve ark 2011). Aynı ailedeki bireylerde deri altı yağ dokusu dağılımı, BÇ/KÇ ve VKİ'lerin benzer olduğu gösterilmiştir. Her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma olasılığı %80,0, ebeveynlerden biri obez ise %40,0-50,0, ikisi de obez değilse %9,0 olduğu bildirilmiştir (Babaoğlu ve Hatun 2002). İkizlerden birinin obez olması durumunda ikiz eşinin obez olma olasılığının monozigotlarda dizigotlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Öklü 2019). İkizlerde yapılan bu çalışmalar obezitede genetik eğilim olduğunu desteklemektedir. Benzer beslenme ve çevre koşullarında yaşayan kişilerde de genetik yapı farklılığı ve farklı metabolizma hızları nedeniyle vücut ağırlığı farklılıklarının görülebileceği bildirilmiştir (Öklü 2019).

Obezite; Prader-Willi Sendromu, Laurence Moon Biedl Sendromu, Down Sendromu, Turner Sendromu, Albright'ın Hereditör Osteodistrofisi ve Fröhlich Sendromu (Adipozogenital Distrofi) gibi pek çok genetik hastalığın parçası olabilir (Öklü 2019). Obezitenin çok sayıda polimorfik genle ilişkisi saptanmıştır. Melanokortin 4 reseptörü (MC4R), β 3-adrenerjik reseptör (ADRB3), proprotein konvertaz subtilisin kexin 1 (PCSK1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), laktaz (LCT), melatonin reseptör 1B (MTNR1B), toll like reseptör 4 (TLR4), ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (ENPP1), fibroblast büyüme faktörü reseptör 1 (FGFR1) ve leptin/leptin reseptörü (LEP/LEPR) obezite ilişkili genler arasındadır (Fall and Ingelsson 2014, TEMD 2019). Epigenetik değişikliklere yol açan çevresel toksinler ve yüksek yağlı diyet obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyona neden olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırır (TEMD 2019).

2.4.2. Yaş

Obezite sıklığı fizyolojik olarak hızlı yağ depolanmasının meydana geldiği 6-12 ay, 4-6 yaş ve pubertal dönemlerde artmakla birlikte her yaş grubunda görülebilmektedir (Camcı 2010). Yenidoğan döneminde yağ dokusu vücut ağırlığının yaklaşık %16,0'sı

olmakla birlikte süt çocukluğu dönemi boyunca artış göstermektedir. Vücut yağ dokusu 5-6 yaşlarında azalarak vücut ağırlığının %12,5-15,3'üne düşer (Köksal ve Özel 2008b). Obez olan bebekler ile ideal tartılı bebeklerin beş yaşında obez olma olasılıkları karşılaştırıldığında, obez bebeklerde riskin beş kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Akgül Ertan 2019).

Bebeklik döneminde başlayan obezitede yaşla birlikte kendiliğinden düzelme görülmesine karşın, çocukluk ve adölesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir. Erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30,0 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir (Camcı 2010).

2.4.3. Cinsiyet

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında yayınlanan verilere göre, kadınlardaki obezite oranının %23,9, erkeklerdeki obezite oranının ise %15,2 olarak bildirilmektedir (TEMD 2019). Okul öncesi, okul çağı ve adölesanlar için yapılan çalışmalarda da kız çocuklarında obezite sıklığının erkek çocuklara kıyasla daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (Akgül Ertan 2019). 2010 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmanın sonucunda diğer çalışmalardan farklı olarak erkeklerde bu oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) 2011).

Adölesan dönemde vücuttaki yağ dokusu kızlarda artış gösterirken, erkeklerde ise azalır (Cinaz ve ark 2003). Adölesan dönemde kızlarda obezite sıklığının daha yüksek olmasının nedeninin yüksek östrojene bağlı yağ dokusu yapımındaki artış olduğu bildirilmektedir (Şafak 2013). Adölesan kızlarda obezite kaynaklı morbiditenin erkeklere göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (Çınar 2013).

2.4.4. Beslenme Alışkanlıkları

Çocukluk çağı obezitesinde yiyeceklerin karbonhidrat ve yağ oranlarının fazla olması ve dengesiz beslenme durumu önemli rol oynar. Avrupa'da obez çocukların diyetteki fazla enerjiyi hayvansal kaynaklı yağ ve proteinlerden aldıkları gösterilmiştir (Çınar 2013).

Bebeklik çağındaki beslenme içeriği, sıklığı ve miktarı çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını etkilemesi açısından önemlidir (Köksal ve Özel 2008b). Özellikle anne sütü ile beslenmenin obezite üzerine önleyici etkisinin olduğu, obezite sıklığını azalttığı ve obezitenin anne sütü almayanlarda anne sütü alanlara göre iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (von Kries R 2000). Erken ek gıdaya geçilmesi ve süt çocukluğu döneminde mama ile beslenmenin obeziteyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Çınar 2013).

Günümüzde karbonhidrat ve yağdan zengin beslenmede artış gözlenmektedir. Hızlı yeme ve az çiğneme de obeziteyi kolaylaştırmaktadır (TEMD 2019). Meyve ve sebze gibi posalı yiyeceklerin sindirim ve emilimi daha geç olduğu için doyumluk hissi daha uzun sürer. (Köksal ve Özel 2008a). Hızlı yenen fastfood gıdalar bitkisel lif bakımından fakir, rafine karbonhidrat ve yağ bakımından zengindir. Karbonhidrat içeren besinlerin hızlı emilimi kanda glukoz ve insülinin hızla artmasına sebep olur. Bunun neticesinde reaktif hipoglisemi, iştah artışı ve vücut yağ kitlesinde artış görülür (Köksal ve Özel 2008a, Çınar 2013).

2.4.5. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin azalmasına ve sedanter yaşama neden olan modernleşme ve teknolojinin ilerlemesi günümüzde obeziteyi arttıran sebeplerdendir. Hareketleri azaltan etkenler içerisinde; kentte yaşama, oyun alanlarının yetersizliği, uzun süreli televizyon seyretme ve bilgisayar kullanımının olduğu gösterilmiştir (Speiser et al 2005, Blair et al 2007). Fiziksel aktivitede azalma obeziteyi kolaylaştırırken, obez çocukların da daha az aktivitede bulunmaya yönelmeleri olayı bir kısır döngüye çevirmektedir (Cinaz ve ark 2003).

2.4.6. Sosyoekonomik Düzey

Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik düzeyi düşük bireylerde obezite prevalansı artmasına karşın; gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bireylerde obezite prevalansı artmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarında obezite aşırı beslenmeye bağlıyken sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocuklarındaki obezite dengesiz beslenmeye bağlıdır (Baysal 2003, Cinaz ve ark 2003). Ülkemizde, obezite yüksek ve orta sosyoekonomik düzeylerdeki bireylerde daha sık görülmektedir (Cinaz ve ark 2003).

2.4.7. Psikolojik Faktörler

Psikolojik faktörlerin obezite üzerindeki önemli etkisi bilinmektedir. Aile içindeki olumsuz iletişim, arkadaş çevresinin az olması, okulda başarılı olamama gibi nedenler çocuğun ruhsal yapısının bozulmasına ve aşırı beslenmeye neden olabilmektedir (Babaoğlu ve Hatun 2002). Ruhsal sorunların iştah üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan çalışmalara göre, bazı çocuklarda aşırı iştahsızlık bazı çocuklarda ise aşırı yeme şeklinde karşımıza çıkabildiği görülmektedir (Yiğit ve ark 2002, Akgül Ertan 2019). Nadir olarak obezite, psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Mental retarde çocuklarda da obezite sıklığı yüksektir (Çağlayan 2010).

2.4.8. Hormonal Faktörler

Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. Beyinde tokluk sinyallerini alan merkezin ventromedial hipotalamus, açlık sinyallerini alan merkezin ise ventrolateral hipotalamus olduğu gösterilmiştir (Babaoğlu ve Hatun 2002). Bu merkezleri etkileyen enflamasyon, travma veya tümör gibi sebepler beslenme alışkanlığında değişmeye ve sonunda 'hipotalamik obeziteye' yol açmaktadır. Besin alımı üzerine etkili faktörler; leptin, beta endorfin, kolesistokinin, ürokortin, nöropeptit Y (NPY), ghrelin, peptit YY, glucagon-like peptit-1 (GLP-1)'dir. Adipokinlerden olan leptin adipoz dokudan sentezlenir ve ventrolateral hipotalamus üzerine etkili periferik bir sinyal molekülüdür (Aktaş ve ark 2013). Gıda alımının azaltılmasını ve termogenezin artırılmasını sağlar (Gil-Campos et al 2004). Termogenez aşırı kalorinin yakılmasında önemli bir faktördür. Normal kişiler termogenez ile normal kilolarını korurlar fakat obezlerde bu bozukluk nedeniyle kilo artışı meydana gelir. Leptin sinyal yolağında bozukluk veya leptin geninde mutasyon olduğunda tokluk sinyali oluşmadığından aşırı yemeye bağlı obezite görülür (Babaoğlu ve Hatun 2002). Ghrelin oreksijenik bir hormon iken peptit YY, kolesistokinin, ürokortin, GLP-1, leptin gibi hormonların hepsi anoreksijeniktir (Tschöp et al 2001, Matsuzawa et al 2004).

Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda 1000'in üzerinde gönüllü kullanılmış ve daha kısa uyku sürelerinin (gece başına 8 saat yerine gece başına 5 saat) VKİ'den bağımsız olarak %15,5 daha düşük leptin seviyeleri ve %14,9 daha yüksek ghrelin düzeyleri

ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Hargens et al 2013). Pediatrik popülasyonda yapılmış epidemiyolojik çalışmaları temel alan bir meta-analize göre çocuk ve adölesanlarda kısa uyku süresi ile aşırı kiloluluk ve obezite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kısa uyku süresine sahip çocuklar obezite açısından risk altında olup uyku süresindeki her bir saat artışın obezite riskini %9,0 oranında azalttığı tespit edilmiştir (Chen et al 2008).

2.5. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI

Obezite özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir (Öztora 2005).

1. Obezitenin başlama yaşına göre
2. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre
3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre

2.5.1. Obezitenin Başlama Yaşına Göre

2.5.1.1. Çocukluk döneminde başlayan obezite

Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise 2/3'ü erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadır. İri veya düşük doğum ağırlıklı olan bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri daha fazladır (Cinaz ve ark 2003).

2.5.1.2. Erişkinlik döneminde başlayan obezite

Çoğunlukla pubertal dönemin sonunda başlar. Özellikle, 4-11 yaş grubunda başlayan obezitenin, erişkin dönemde de devam ederek DM, HT ve KVH gibi sorunlarla birlikteliği önemlidir (Yerli 2015).

2.5.2. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

2.5.2.1. Hiperselüler (hiperplastik) obezite

Yağ hücre sayısının artışı ile seyreder. Çocukluk çağındaki obezite tipidir. Erişkin çağda nadiren ortaya çıkabilmektedir (Ogden et al 2006).

2.5.2.2. Hipertrofik obezite

Yağ hücrelerinin boyutlarında ve lipit içeriğinde artış görülen obezite şeklidir. Erişkin dönemde ve gebelikte bu tip obezite başlayabilir (Ogden et al 2006).

2.5.2.3. Jinekoid tip (armut tip) obezite

Gereğinden fazla alınan yağın kalça, uyluk ve bacaklar bölgesinde biriktiği vücut tipidir. Özellikle kadınlarda görülür (Tekün 2015).

2.5.2.4. Android tip (elma tip) obezite

Yağ dağılımının ağırlıklı olarak bel, üst karın ve göğüs bölgesinde toplandığı vücut tipi olup özellikle erkeklerde görülür. Obezite ile ilişkili anormal glukoz metabolizması ve insülin direnci (İD) gibi metabolik komplikasyonların daha çok birliktelik gösterdiği obezite çeşididir (Tekün 2015).

2.5.3. Etiyolojide Rol Oynayan Faktörlere Göre

2.5.3.1. Basit obezite (eksojen, primer obezite)

Çocukluk çağı obezitesi genellikle bu tipte görülmektedir. Altta yatan organik bir patoloji yoktur ve vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanmaktadır (Altunkaynak ve Özbek 2006). Bu obezite tipinin gelişiminde genetik, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları da rol almaktadır. Bu faktörlerin bir kısmı primer olarak kilo almaya neden olan kısır döngüler oluşturur (Zateri ve Kokino 2004).

2.5.3.2. Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı sekonder obezite

Allta yatan bir patolojiye (endokrin bozukluk, ilaçlar ve genetik sendromlar) bağlı olarak gelişir ve %1,0-3,0 oranında görülür (Yeşilfidan ve Adana 2019).

2.6. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

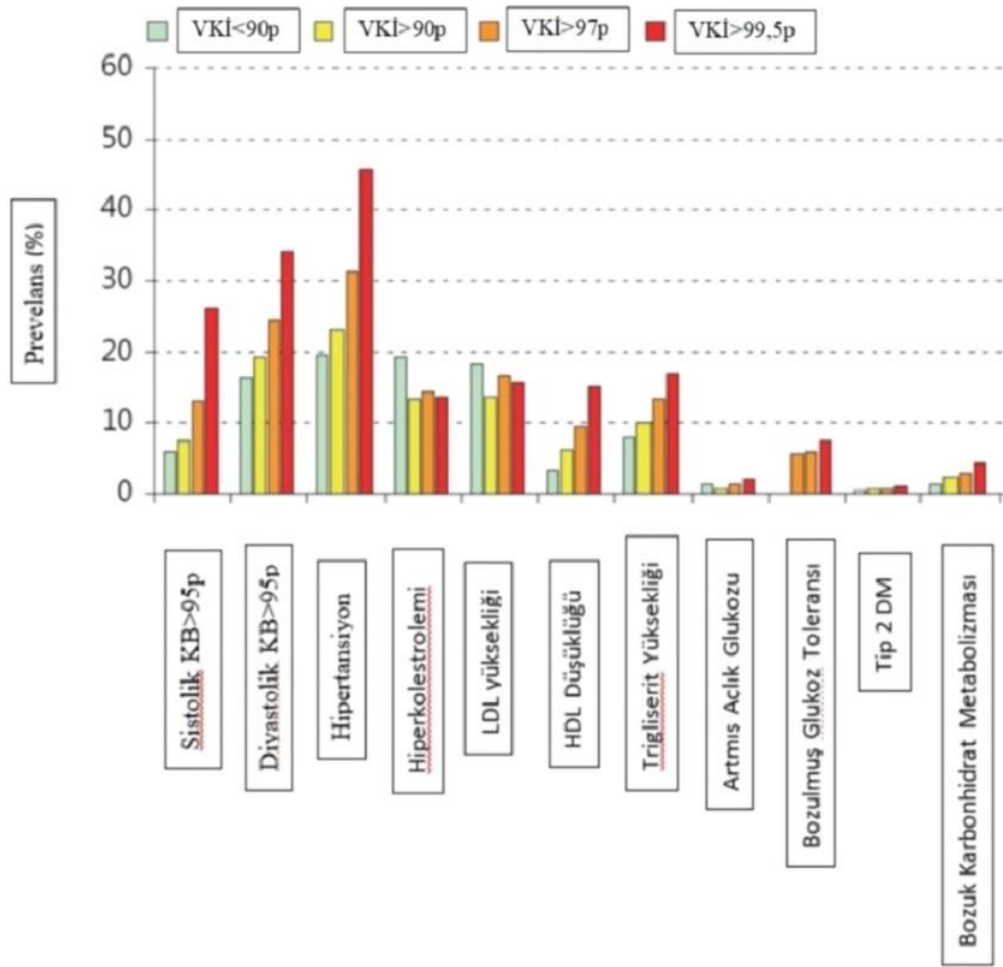
Obezite, mortalite ve morbiditeyi arttıran çeşitli komplikasyonları nedeni ile çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birisi haline gelmiştir (Önal ve Adal 2014). Başta kardiyovasküler, endokrin, pulmoner, gastrointestinal, genitoüriner, kas-iskelet

sistemleri ve psikososyal bozukluk ile ilişkili olarak birçok komplikasyona sebep olmaktadır (Tablo 4) (Aygün 2014). Çocukluk çağında başlayan obezite çoklu morbidite birlikteliği ile birlikte erişkin çağa taşınmaktadır. VKİ yükseldikçe obezite ilişkili sağlık sorunlarının görülme sıklığı da artmaktadır (Şekil 7) (T'Allemand et al 2008).

Tablo 4. Obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon Dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol yüksekliği, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düşüklüğü) Ateroskleroz ve KAH
Endokrinolojik Sistem	Kardiyomyopati Hiperinsülinemi ve insulin direnci Tip 2 DM Metabolik sendrom (MS) Subklinik hipotroidi Polikistik over sendromu Erken menarş-menopoz Fertilitede azalma Azalmış testesteron Oligospermi
Pulmoner Sistem	Obstruktif uyku apnesi Astım
Gastrointestinal Sistem	Primer alveolar hipoventilasyon Hepatosteatoz Gastroözefagiyal reflü hastalığı (GÖRH) Kolelitiazis
Dermatolojik	Akantozis nigrikans Stria
Kas-iskelet Sistemi	Femur başı epifiz kayması Gut Osteoartrit
Nörolojik Sistem	Psödötümör serebri
Immünolojik Sistem	Azalmış hücrel immünite
Psikiyatrik	Depresyon Davranış bozuklukları (soyutlanma, marjinalleşme)
Kanser	Kadınlarda meme, over ve endometriyum Ca Erkeklerde kolon rectum ve prostat Ca

(Aygün 2014)



(L'Allemand et al 2008)

Şekil 7. Obezite komplikasyonlarının VKİ persantilinin artmasıyla ilişkisi (1-19 yaş)

2.6.1. Endokrin ve Metabolik Bozukluklar

Obez çocuk ve adölesanlarda endokrinolojik problemlerin en önemli kaynağı artmış yağ doku oranına bağlı gelişen; İD, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 DM oluşmasıdır (Williams et al 2005, Sabin et al 2006, Weiss and Kaufman 2008).

2.6.1.1. Hiperinsülinemi ve insülin direnci

İnsülin, kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran bir hormondur. Obezlerde insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyinde bozulma, artan serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör (TNF) ve glukoz

taşıyıcı tip 4 (GLUT-4)'ün azalması sonucunda oluşan İD; karaciğer, iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusu gibi hedef organlarda normal biyolojik yanıtın olabilmesi için daha fazla insülin gereksinimine neden olmaktadır. Sonuç olarak da hiperinsülinemi, İD ve hiperglisemi oluşur (Sarı ve ark 2012). Obezlerde insülin düzeyi obezite şiddeti ile paralellik göstermektedir ve birçok hastalık riskini arttırmaktadır (Tablo 5) (Styne 2001, Lifshitz 2008).

Tablo 5. İnsülin direncinin neden olduğu klinik özellikler

Glukoz Homeostazisi	Normal glukoz düzeyi, BGT, Hipoglisemi, DM
Üreme Sistemi	Virilizasyon, Amenore, Hirşutizm, İnfertilite
Yağ Dokusu	Normal, Lipoatrofi, Lipodistrofi, Obezite
Lipit Metabolizması	Normal, Hipertrigliseridemi
Kas-İskelet Sistemi	Normal, Kramplar, Kas hipertrofileri, Psödoakromegali
Cilt Bulguları	Akantozis Nigrikans, Cilt polipleri, Alopesi

(Styne 2001)

İnsülin direncinde plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinde azalma sonucunda plazma TG düzeyinde artış ve karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeni ile HDL'nin yıkımı hızlanmaktadır (Shulman 2000). Yapılan çalışmalarda, İD endotelial disfonksiyon ve erken ateroskleroz ile ilişkili saptanmış olup, İD'nin KVH için yüksek risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransını saptamak için İD'nin gösterilmesi önemlidir. İD değerlendirmesinde HOMA ve QUICKI kullanılmaktadır (Antuna-Puente et al 2008). HOMA çocuk ve erişkinler için en sık kullanılan yöntemdir (Kürekçi 2019).

2.6.1.2. Tip 2 Diabetes mellitus

Daha önceki yıllarda çocukluk çağında tip 2 DM ile ilgili yeterli veri bulunmazken son 15 yıl içerisinde artan obezitenin de etkisiyle görülme sıklığı artmıştır. Obez çocuklarda %1,0-4,0 oranında tip 2 DM görülmektedir (Kürekçi 2019). İnsülin direnci artışına bağlı olarak pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve bunun sonucunda karbonhidrat metabolizması bozukluğu, prediyabet veya DM

görülebilmektedir. Poliüri, polidipsi veya nokturi olması halinde akılda bulundurulmalıdır. HbA1c \geq %6,5, açlık kan şekeri \geq 126 mg/dL ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat kan şekeri \geq 200 mg/dL olması halinde Tip 2 DM tanısı konur (American Diabetes Association 2011). Ayrıca erken yaşta başlayan tip 2 DM'de komplikasyonların görülme hızı artmaktadır (Kürekçi 2019). Çocukluk çağında obez olup da sonrasında VKİ normal aralıkta devam eden erişkinler için tip 2 DM gelişme riskinin hiç obez olmamış kişilerle benzer olduğu bildirilmiştir (Buscot et al 2018).

2.6.1.3. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom erişkinde net olarak tanımlanabilirken, çocuk ve adolesanlarda değerlendirme ölçütlerinin uygun standart değerleri olmadığından net tanımlama yapılması oldukça güçtür (Kürekçi 2019). Erişkinler için MS; abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve HT ile birlikte sıklıkla İD'ne bağlı artmış KVH riski taşıyan bir tablodur (Grundy et al 2005). Metabolik sendromun önemli nedenlerinden iki tanesi obezite ve fiziksel inaktivitedir. Metabolik sendrom patogeneğinde İD ve enflamasyonun önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Karaciğerde gelişen İD'e yanıt olarak glukoneogenez baskılanması ve karaciğerde lipojenik enzimlerin tetiklenmesi sonucu trigliserit (TG) yapımı artar. Ayrıca hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renal sodyum retansiyonu ile HT'e neden olabilmektedir (Wittcopp and Conroy 2016). Ankara'da yapılan bir çalışmada MS sıklığının tüm popülasyonda %2,2, obez grupta ise %21,0 oranında saptandığı bildirilmiştir (Agirbasli et al 2006).

2007 yılında Uluslararası Diyabet Fedarasyonu [İnternational Diabetes Federation (IDF)] grubu uzlaşma raporuna göre MS tanısı için belirlenen parametreler; bel çevresi >90 persentil, TG \geq 150 mg/dL, HDL \leq 40 mg/dL, sistolik arter basıncı (SAB) >130 mmHg, diyastolik arter basıncı (DAB) \geq 85 mmHg ve açlık kan glukozunun \geq 100 mg/dL olmasıdır. Bu parametrelerden 2 veya daha fazlasının olması ile MS tanısı konulabilmektedir (Parikh and Mohan 2012).

2.6.1.4. Dislipidemi

Yanlış beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam koşullarına bağlı olarak obezite ile birlikte kan lipid parametrelerinde de olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir.

Aterojenik dislipidemi obeziteyle ilişkili olarak lipit profilinde TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü görülmesi durumudur ve özellikle santral yağlanma arttıkça bu risk artmaktadır (Caprio et al 1996, Harel et al 2010). Trigliserit ve HDL'deki değişikliklerle birlikte total kolesterol, LDL kolesterol, serbest yağ asitleri ve VLDL kolesterol yüksekliği de görülebilmektedir. HDL, kolesterolün perifer dokulardan karaciğere taşınmasında önemli rol üstlenmesi nedeni ile aterosklerozdan korunmada etkili bir faktördür. Obezite HDL düzeyini düşürürken egzersiz HDL düzeyini yükseltmektedir. LDL, kolesterolü karaciğerden perifer dokulara taşır, yeniden kolesterol sentezini düzenler. Obezlerde LDL yükselmesine bağlı periferik kolesterol taşınması artar ve periferik dokularda özellikle de arteriyel plaklarda kolesterol birikimine bağlı ateroskleroz görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada erişkin ve çocuklarda dislipidemi ile ateroskleroz oluşumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Litwin and Niemirska 2009). LDL kolesterolün 130 mg/dL'nin üzerinde olması, HDL kolesterolün 40 mg/dL'nin altında olması ve total kolesterolün 200 mg/dL'nin üzerinde olması; KVVH gelişimi için risk faktörlerindedir (<https://tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>).

2.6.1.5. Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Polikistik over sendromu tanılı hastalarda obezite ile ilişkili olarak artmış VKİ ve İD ile hiperandrojenizm, azalmış seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), yüksek hirsütizm skorları, menstrüel bozukluklar, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), total kolesterol, LDL kolesterol ve TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve glukoz intoleransı görülmüştür. Hiperinsülinemi, gonadotropin benzeri etki ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın hiperaktivasyonuna yol açarak ovaryan androjen üretimine sebep olur. Bunun yanında obezitede artan çeşitli büyüme ve enflamasyon faktörleri de ovaryan androjen üretimini uyarmaktadır. Karaciğerden SHBG sekresyonu azalması sonucunda periferdeki androjenlerin etkinliğinin artışı ile hiperandrojenizm ve hirsütizm tablosu ortaya çıkmaktadır. Hiperandrojenizmin menstrüel düzensizlik ve PKOS sıklığını arttırdığı gözlenmiştir (Ibáñez et al 2001).

Obez kızlarla normal kilolu kızlar karşılaştırıldığında; obez grup için PKOS riskinin 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada fazla kilolu olanlarda PKOS riski 3 kat, morbid obez olanlarda ise 14 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Anderson et al 2014). Obezlerde artan yağ dokusundan salgılanan aromataz enziminde artış ve SHBG seviyesinde azalma nedeni ile östrojenik etki artmaktadır (Jasik and Lustig 2008).

2.6.1.6. Erken puberte

Çocukluk çağı kilo artışı, yağ alımı ve erken pubertal olgunlaşma arasındaki ilişki birçok çalışmada uzun yıllar boyunca araştırılmıştır (Morrison et al 1994, Adair and Gordon-Larsen 2001, Dunger et al 2005). Erken puberte ve VKİ arasındaki ilişkide nöroendokrin değişiklikler ve çevresel etkenler gibi çeşitli faktörler aracılık edebilir (Frisch and McArthur 1974). Obez çocuklarda adrenarş ve pubarş daha belirgin olup dehidroepiandrosteron ve DHEA-S artışı görülür (Perng et al 2014, Cao et al 2019). Obezite, aromataz enzim aktivitesinde artışa yol açarak androjenlerin östrojene dönüşümüne neden olup erken pubertal gelişime yol açabilir (Ahmed et al 2009).

2.6.1.7. Tiroid bozuklukları

Aşırı yağ depolanmış vücutta enerji harcanmasının artışına adaptasyon ve hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının aşırı stimüle olmasına bağlı olarak TSH seviyesinde yükselme beklenir (Grandone et al 2010, Wolters et al 2013). Obez çocuklarda TSH yüksekliği sıklığının %28,8 olduğu bildirilmiştir (Lundbäck et al 2017). VKİ arttıkça TSH değerinin arttığı ve kilo vermekle normal aralığa gerilediği görülmüştür (Lundbäck et al 2017).

2.6.2. Solunum Sistem Bozuklukları

Obezlerde; diyafram basıncının artması sonucu akciğer rezidüel volüm artışı, ventilasyon-perfüzyon bozuklukları, göğüs duvarı empedansı ve bronkospazmın artışı, akciğer kompliyansının ve solunum kaslarının dayanıklılığının azalması gibi akciğer fonksiyon anormallikleri görülebilir (Parameswaran et al 2006, Öklü 2019). Obstrüktif uyku apne sendromu obez çocuklarda obez olmayan çocuklara göre daha fazla görülmektedir (Spilsbury et al 2015). Bu hastalığın sıklığı ve şiddeti obezite derecesi ile doğru orantılıdır (Kalra and Inge 2006). Uykuya dalmada güçlük,

horlama veya gündüz uykuya meyil olması halinde obstrüktif uyku apnesi akla gelmelidir. Ayrıca ciddi satürasyon düşüklüğünün eşlik ettiği alveolar hipoventilyasyonun da görülebileceği unutulmamalıdır. Bu problemlerin kilo vermekle azaldığı ve kaybolduğu gözlenmektedir (Kürekçi 2019).

Obezite; astım sıklığı, ciddiyeti ve tedavi yanıtızlığında artış ile ilişkilidir. Obezite ve astım ilişkisinin obezitenin akciğerler üzerindeki mekanik etkisi yanında immün sistem ve enflamatuvar cevaba etkisi ile hormonal değişime yol açmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir (Özbey ve Uçar 2018).

2.6.3. Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

Kolelitiyazis, kolanjit, pankreatit, GÖRH, ülser, dispepsi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), diş ve diş eti sorunları obezlerde görülen sindirim sistemi bozukluklarıdır (Kurtoğlu 2012).

2.6.3.1. Gastroözofajiyal reflü hastalığı

Gastroözofajiyal reflü hastalığı, mide içeriğinin özofagusa geri kaçıışı ile retrosternal yanma ve regurjitasyon gibi semptomlara neden olan bir tablodur. Artmış intragastrik basınç, özofagus sfinkter fonksiyonunun bozulması, artmış hiatal herni riski gibi birçok faktöre bağlı olarak obezlerde GÖRH daha fazla ortaya çıkmaktadır (De Vries et al 2008, Huseini et al 2014). Ayrıca, obezitenin mekanik ve proenflamatuvar sitokin salınımı etkileri sonucu reflü ile ilişkili komplikasyonlara (eroziv özofajit, Barret özofagusu, özofagus ve mide adenokarsinomu) yol açtığı da bilinmektedir.

2.6.3.2. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol alımı olmadan çoğunlukla obezite, hiperlipidemi, tip 2 DM ve İD sonucunda alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının görüldüğü karaciğer hastalığıdır. Karaciğerde hiperinsülinemiye bağlı VLDL kolesterol artışına bağlı steatoz gelişir. Karaciğer yağlanması ilerledikçe, tablo siroz ve son dönem karaciğer hastalığına kadar ilerleyebilir (Choudhary et al 2007). NAYKH sıklığının obezlerde normal kilolu insanlara göre 6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Kim et al 2018). Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğer yağlanması için önemli bir göstergedir ve obez çocukların yaklaşık %10,0'unda ALT seviyesi ≥ 30 U/L saptanmıştır. Aspartat

aminotransferaz (AST) ve ALT seviyelerinde 2-4 kat artış görülebilmektedir (Kürekçi 2019). ALT'nin laboratuvar üst sınırının 2 katı kadar yükselmesinin NAYKH açısından %57,0 sensitif ve %71,0 spesifik olduğu bildirilmiştir (Strauss et al 2000). Kilo verme karaciğer yağlanması azalma ve hastalığın seyrinde belirgin düzelme sağlayabilmektedir (Öklü 2019).

2.6.3.3. Kolelitiazis

Obezitede artan kolesterol sentezi ve sekresyonu sonucu safra kesesinde taş oluşumu riski olmaktadır.

2.6.4. Dermatolojik Sistem Bozuklukları

Akantozis nigrikans İD'nin bir göstergesi olup obez çocuklarda sıklıkla görülmektedir (Yosipovitch et al 2007). Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte sorumlu tutulan etkenler içinde tip 3 tirozin kinaz reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IBBF-1), fibroblast büyüme faktör reseptörü (FBFR) ve epidermal büyüme faktörü (EBF) sayılabilmektedir (Torley et al 2002). Ciltte oluşan strialar hem cildin gerilmesine bağlı mekanik etkiyle hem de artmış adrenokortikoid düzeyleriyle ilişkilidir (Simkin and Arce 1962).

2.6.5. Kas İskelet Sistemi Bozuklukları

Ortopedik problemler yağ doku artışına bağlı mekanik etkilenme ile ilişkilidir. Femur başı epifiz kayması, tibia vara (Blount hastalığı), omurga disk sorunları, aseptik nekroz, taban çökmesi, eklem yüzeyinde aşınma, menisküs, osteoporoz, kırıklar ve bel, ayak, bacak ağrıları ile yürüme bozuklukları gibi kas iskelet sistemi problemleri obez çocuklarda daha fazla görülmektedir (Taylor et al 2006, Stovitz et al 2008, Kurtoğlu 2012). Femur başı epifiz kaymasının obez çocuklarda görülme riski normal kilolu çocuklara göre 2 kat daha fazladır (Manoff et al 2005). Hastaların başvuru sebepleri sıklıkla travma olmadan kalça ve diz ağrısıdır (Krebs et al 2007).

2.6.6. Nörolojik Sistem Bozuklukları

Tipik klinik bulguları baş ağrısı, kusma, diplopi ve dışa bakışta kısıtlılık olan pseudotümör serebri (idiyopatik intrakranial hipertansiyon) riskinin obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre 15 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Marton et al 2008). Muayenede papilödem saptanır (Kürekçi 2019).

2.6.7. Psikososyal Bozukluklar

Obez çocuklar genellikle etrafındakiler tarafından yoğun eleştiriye maruz kalma ve alay edilme gibi psikolojik stresler altındadır (Pehlivan Türk 2000). Obezlerde, özsaygının yitilmesi, depresyon, başkaları tarafından küçük görülme gibi psikolojik rahatsızlıkları obez olmayanlara göre daha sık görülür (Balcıoğlu ve Başer 2008). Obezlerde sık görülen psikososyal sorunlar; sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı ve intihardır (Kurtoğlu ve ark 2010). Obezite ile birlikte major depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk ya da agorafobi prevalansı artar (Balcıoğlu ve Başer 2008).

2.6.8. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Çocukluk çağındaki obeziteye bağlı serum TG, total kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol seviyelerinde artma, HDL kolesterol düzeyinde azalma ile sistolik veya diyastolik arter basıncında yükselmenin erişkin dönemde görülen KVH'ların nedeni olduğunun ileri sürüldüğü çalışmalar bulunmaktadır (Sur et al 2005, Deniz 2015, Topal ve Saatçi 2015). Yaklaşık 5000 kişi ile yapılan Framingham Çalışması'nda; cinsiyet farklılığı, yaş, SAB, kolesterol düzeyi, glukoz intoleransı, sigara tiryakiliği ya da sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız bir şekilde, obezitenin konjestif kalp yetersizliği ve KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Hubert et al 1983). Kardiyak output ve kan volümü artışı, sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu sonucu kalp yetmezliği gelişebilir (Mandviwala et al 2016). 5-15 yaş grubu obez çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda, bu çocukların %65,0'inin en az bir kardiyovasküler risk faktörü, %25,0'inin en az iki risk faktörü taşıdığı gösterilmiştir (Dietz and Nelson 1999). Bir kişide vücut ağırlığındaki 10 kg'lık artış; KAH riskinde %12,0 artış, SAB'ında 3 mmHg yükselme ve DAB'ında 2,3 mmHg yükselmeye neden olmaktadır (Mandviwala et al 2016). Obez erkek çocuklar normal kilolu kişiler ile karşılaştırıldığında KVH nedenli mortalite oranları iki kat fazladır (Vikram 2018). Dislipidemi, HT, tip 2 DM ve İD varlığı önemli kardiyovasküler sistem problemlerinden olan ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir (Jolliffe and Janssen 2006). Çocukluk çağı obezitesinin erişkin dönemindeki obezite ile

karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık ve genel mortalite açısından daha güçlü bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir (Çağlayan 2010).

2.6.8.1. Hipertansiyon

Sistolik ve/veya diyastolik arter basıncının 95. persantil veya üzerinde olması HT olarak tanımlanır. Obez çocukların %20,0-30,0'unda HT saptanmakta olup bu risk VKİ artışı ile korelasyon gösterir (Kotchen 2010, Friedemann et al 2012). Yüksek kalorili beslenme periferik dokularda norepinefrin yapım ve yıkımındaki artış ile birlikte plazma norepinefrin düzeyinde de artışa neden olabilir (Landsberg L and Krieger 1989). Artan norepinefrinin periferik α -1 ve β adrenerjik reseptörleri aktive etmesiyle artan sempatik aktivite neticesinde kan basıncı artışı gözlenmektedir (Rocchini et al 2004). Obezitede artmış sempatik aktiviteye neden olabilecek mekanizmalar, bozulmuş baroreseptör sensitivitesi, dolaşımdaki artmış yağ asitleri, anjiyotensin 2, insülin ve leptin seviyeleridir. Obezite ayrıca bozulmuş glukoz toleransı, artmış serum insülin miktarı ve İD ile de ilişkilidir. İnsülin doğrudan etki ile renal tübüllerde sodyum tutulumunu artırır ve dolayısıyla bu durum kan basıncında artışa yol açar (Helvacı ve ark 2014). ABD'de yapılan bir çalışmada fazla kilolu çocukların yaklaşık %13,0'ünde SAB ve %9,0'unda DAB yüksekliği olduğu gösterilmiştir (Bamba 2014). VKİ 95. persantil üzeri olan çocukların normal kilolu çocuklara göre hipertansif olma olasılıklarının üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Sorof and Daniels 2002). Aristimuno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, obez çocukların kan basınç değerlerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Aristimuno et al 1984). Vücut ağırlığı fazla olan çocukların %30,0'unda kan basıncı değerleri 90. persantilin üzerinde ölçülmüştür. Bu hastalarda vücut ağırlığı azaldığında tansiyon değerlerinin de normale geldiği gözlenmiştir (Menentoğlu 2018).

2.6.8.2. Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Obez çocuklarda sistolik, diyastolik ve egzersiz sonrası kardiyak fonksiyonlarda bozukluk saptanmıştır. Obez kişilerde kalp hızı genellikle değişmemekle birlikte kardiyak debi daha yüksek ve total periferik direnç daha düşüktür. Obezlerde fazla yağ dokusu nedeni ile oksijen tüketiminde artış olmakta ve kardiyak debide artış ile adaptasyon sağlanmaktadır (Berkalp ve ark 1995). Sonuç olarak, kalp kası kontraktil

elemenları ve takiben kas kütesinin artması sonucunda sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir (Akçay 2008). Obezitede eksantrik hipertrofi gözlenirken hipertansiyonda konsantrik sol ventrikül hipertrofisi vardır. Sol ventrikül hipertrofisi ve artmış sol ventrikül duvar stresi zamanla sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar (Akçay 2008). Sharpe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada obez çocuklarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma olmakla birlikte sistolik fonksiyonlarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Sharpe et al 2006).

2.6.8.3. Koroner arter hastalığı

İnsidansı giderek artmakta olan KAH'ın temel nedeni olan ateroskleroz, çocukluk döneminde başlayıp genellikle orta ve ileri yaş grubunda klinik semptom veren ilerleyici bir hastalık tablosudur (Kırış 2009). Aterosklerotik lezyonların en fazla görüldüğü damarlar; abdominal aorta, koroner, femoro-popliteal, internal karotis ve vertebrobaziler arteriyel bölgelerdir (Wilson et al 1998). Ateroskerozu başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Aterosklerozun, belirli bir genetik alt yapıya sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile başladığı, ilerlediği ve klinik olaylara yol açtığı düşünülmektedir (Levy et al 1990).

2.7. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE BELİRTEÇLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş ülkelerdeki erken yaş ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. KVH risk belirteçleri olarak; ailede erken yaşta KVH görülmesi, HT, obezite, hiperinsülinemi, İD ve dislipidemi bilinmektedir (Manzi et al 1997, Al-Shorman et al 2018). KİMK, hs-CRP ve homosisteinin KVH'lar için potansiyel belirleyicilerden olduğu gösterilmiştir (Albert et al 2002, Shah and Newby 2003, Al-Shorman et al 2018). Obezitede artmış ateroskleroz eğilimi ve kronik enflamasyonun, KVH'lara bağlı morbidite ve mortaliteyi artıran önemli faktörler olabileceği düşünülmektedir (Monteiro and Azevedo 2010). Aterosklerozun prelinik aşamasında arter duvarında meydana gelen değişikliklerin tanınmasını sağlayan aortik sertlik, KİMK ölçümü ve brakial arterin akıma bağlı dilatasyonunun değerlendirilmesi gibi non-invazif tetkikler kullanılmaktadır (Cote et al 2013, Gürsoy 2016). Aterosklerozda ilk görülen histolojik değişiklik, intima tabakasında köpüksü

hücrelerin bir araya gelerek oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Çocuklarda yapılan otopsi serilerinde, yaşamın ilk yıllarında bu yağlı çizgilenmelerin oluşmaya başladığını gösteren bulgular mevcuttur (Dawson et al 2009).

2.7.1. C-Reaktif Protein

C reaktif protein, karaciğerde üretilen ve enflamasyonun spesifik olmayan akut faz proteinlerinden biridir (Unek ve ark 2010). CRP ekstrahepatik olarak aterosklerotik plaklar, nöronlar, lenfosit ve monositler tarafından da sentezlenmektedir. CRP sentezi İL-6 ve İL-1 β gibi enflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır (Black et al 2004). Majör cerrahi ve travma gibi akut enflamatuvar durumlarda veya doku hasarında CRP düzeyi geçici olarak artmakta iken kronik enflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir (Yıldırım 2005). Kronik enflamatuvar ve otoimmün olaylarda KVH riskinde de artış olduğu birçok çalışmada görülmüştür (Manzi et al 1997, Yıldırım 2005). Subklinik enflamasyonu belirleyebilmek için immünradyometrik, immünnelometrik ve immünturbidimetrik yöntemler ile çalışılan hs-CRP düzeyi, CRP'ye göre vasküler risk ve prognozu belirlemede daha hassas bir yöntemdir ve çalışmalarda daha fazla tercih edilmektedir (Khuseynova et al 2003, Yıldırım 2005). Obezite ile yüksek hs-CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Yudkin et al 1999). NHANES III çalışmasında obez ve normal kiloya sahip bireyler hs-CRP değerinin 2,2 mg/dL üzerinde olma riski yönünden değerlendirilmiştir ve bu risk obez erkeklerde 2,1 kat, obez kadınlarda ise 6,2 kat yüksek bulunmuştur (Visser et al 1999). Fröhlich ve ark. (2000)'nin yaptığı çalışmada ise hs-CRP değerlerinin VKİ veya glukoz değerlerinin yanında TG, total kolesterol ve ürik asit düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

2.7.2. Homosistein

Homosistein, metionin metabolizmasında görev alan ve yapısında sülfür içeren bir aminoasittir (Ndrepepa et al 2008). Kanda homosistein yükselmesinin KVH için risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Nygård et al 1995, Schini-Kerth 2003, Vrentzos et al 2004). Homosisteinin damar toksisitesi; oksijen radikalleri oluşumunu artırarak okside LDL oluşumu, damar düz kas hücreleri üzerinde mitotik etki göstermesi ve endotelin NO salınımını azaltarak antitrombotik özelliğini trombotik yönde değiştirmesi gibi farklı birçok etmenin katılımıyla ortaya

çıkarak (Temel ve Özerol 2002, Ergüven ve ark 2007). Diyabetik-diyabetik olmayan bireyler ve obez-obez olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda plazma homosistein ve insülin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (Giltay et al 1998, Sanchez-Margalet et al 2002, Fonseca et al 2003). Obezlerde ve diyabetik bireylerde hiperhomosisteineminin İD ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (Meigs et al 2001).

2.7.3. Epikardiyal Yağ Doku

Epikardiyal yağ doku en fazla sağ ve sol ventrikül serbest duvarı, atriyumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisiasında izlenmektedir. Ekokardiyografi ile saptanan EYD miktarı visseral yağ doku ile ilişkili ve KVH için risk faktörüdür. Epikardiyal yağlanma KAH, İD, KİMK ve arteriyel stiffness (sertlik) ile ilişkili bulunmuştur (Kim et al 2012). Epikardiyal yağ dokunun proaterojenik ve proenflamatuvar adipokinler salgılayarak KAH ve MS sürecinde aktif rol oynadığı saptanmıştır (Ingul et al 2010). İnsan epikardiyal koroner arterlerini çevreleyen dokularda TNF- α gibi enflamatuvar mediatörlerin bulunmasının vasküler enflamasyon artışına, apoptoz vasıtası ile plak instabilitesine yol açabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (Mazurek et al 2003).

2.7.4. Sol Ventrikül Kitle İndeksi

Obezite kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarını etkilemektedir. Uzun süreli obezite, sol ventrikülde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, hiperdinamizm, hipertrofi ve fonksiyonlarda bozulma sonucu ciddi kalp yetmezliğine (obezite kardiyomiyopatisi) neden olabilmektedir (Ünsal ve Ekici 2015). Özellikle asemptomatik dönemde, sistolik fonksiyonlar bozulmadan diastolik fonksiyonlar bozulabilmektedir (Di Bello et al 2006). Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda sol ventrikül kitlesi (SVK)'inde artış olduğu bildirilmiştir (Kono et al, 1994, Di Salvo et al 2006). Obez bireylerde, sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septum kalınlaşması sonucunda SVK ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)'nde artış görülmektedir (Ünsal ve Ekici 2015). Bu çalışmada obezitenin, HT olmasa da bağımsız olarak sol ventrikül kütlesini arttırdığı düşünülmüştür. Ekokardiyografik incelemelerde hem eksantrik hem de konsantrik hipertrofi meydana gelebildiği gösterilmiştir. Hipertansiyon eşlik ettiğinde daha çok konsantrik hipertrofi

görülmektedir (Dhuper et al 2011). Obez çocuklarda artmış serum glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR'nin, SVKİ artışına neden olduğu bildirilmiştir (Atabek ve ark 2011).

2.7.5. Karotis İntima Media Kalınlığı

Noninvaziv ultrasonografik bir metod olan KİMK ölçümü erişkinlerde özellikle Mİ ve inme gibi hastalıkların riskini belirlemede kullanılabilen bir metottur (Bots et al 1997). Çocuklarda da KİMK ölçümü obezite, DM ve dislipidemi gibi hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır (Lamotte et al 2011). KİMK ölçümü; ana karotis arterinin ve duvarlarının longitudinal olarak görüntülendikten sonra lümen-intima ve media-adventisia arasındaki mesafe ölçülerek yapılmaktadır (Levent 2014). Arterde intima bölümündeki genişleme ve düzensizleşme yaşla birlikte artmakla beraber risk gruplarında daha hızlı artışlar göstermektedir. Obez çocuklarda sağlıklı yaşlılarına göre KİMK'in 0,15 mm'den daha kalın olduğu saptanmış, bu durumun kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olabileceği saptanmıştır (Zhu et al 2005). Obez ya da fazla kilolu çocuklarda yapılan çalışmalarda yüksek KİMK değerleri elde edilmiştir (Woo et al 2004b, Lamotte et al 2011).

2.7.6. Aort Distensibilitesi

Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini/esneyebilirliğini ifade etmektedir (Karakuş ve Akkurt 2017). Damar elastikiyeti özelliklerinin ölçülmesi, aterosklerotik sürecin erken tanınmasını sağlayabilmektedir (Lacombe et al 1992). Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir (Gürsoy 2016).

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana grupta incelenmektedir (Breithaupt-Grögler and Belz 1999);

1. Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı
2. Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz kapasitesi
3. Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM, KAH, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik

Yaş aterosklerozla beraber arteriyel duvar değişikliklerine neden olarak arteriyel mekanik özelliklerinin değişmesine neden olur (Gürsoy 2016). Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri yakın ilişkilidir (Gürsoy 2016). Lehmann ve ark. tarafından ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek aort distensibilitesi olduğu bildirilmiştir (Lehmann et al 1992). Obezitenin damar esneyebilirliğinde azalmaya neden olduğu ve kilo kaybı ile arteriyel sertliğin düzeldiği gösterilmiştir (Toto-Moukouo et al 1986, Balkestein et al 1999) İnsülin direnci arteriyel damar matriks proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonu ve kollajen liflerin artışına yol açarak arteriyel sertliğe neden olmaktadır (Yıldız ve Oduncu 2013). Artmış sertlik, SAB’da artma ve DAB’da azalma, sistolik kan hızında artma, sol ventrikül son yükünde artma ve diyastol sırasında subendokardiyal kan akımında azalmaya yol açmaktadır (Belz 1995). Artan intravasküler basıncın damar duvarı üzerindeki travmatik etkisi aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır (Booth et al 1989). Gürsoy (2016) tarafından 223 genç erişkin ile yapılan çalışmada, AD’nin obez grupta diğer gruplara göre anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir.

Aortanın sistol çapı (SÇ) ve diyastol çapı (DÇ), SAB ve DAB farkı kullanılarak aortik distensibilite değerleri hesaplanmaktadır [Aortik Distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$) = $2 \times (\text{SÇ} - \text{DÇ}) / \text{DÇ}(\text{SAB} - \text{DAB})$] (Yıldız ve Oduncu 2013).

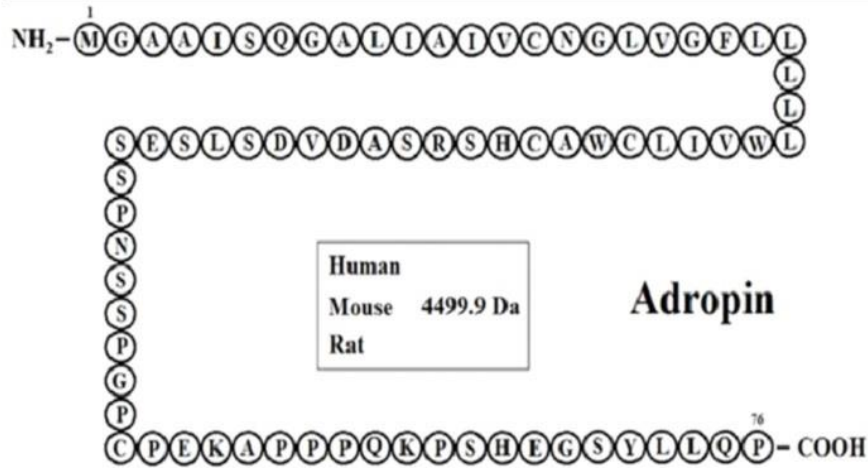
2.7.7. Nitrik Oksit

Nitrik oksit bilinen en güçlü endojen vazodilatör olup NOS enzimi ile arjininden sentezlenmektedir (Cooke 2000). Nöronal NOS (nNOS), eNOS, ve indüklenebilir NOS (iNOS); NOS enziminin izoformlarıdır (Andrew and Mayer 1999). Nitrik oksit, guanilat siklaz aktivitesini etkileyerek damar dilatasyonu, sinirlerden uyarı geçişi gibi fonksiyonları gerçekleştirmektedir. Endotel kaynaklı NO’nun vazodilatasyon ile kan akışı ve basıncının ayarlanması, trombosit agregasyon ve adezyonunu düzenlemesi ile antitrombotik etki ve lökosit aktivasyonunu engellemesi ile enflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır (Türköz ve Özerol 1997, Taçyıldız 2009). Ayrıca NO, süperoksit radikalinin vasküler üretimini ve LDL oksidasyonunu azaltmaktadır (Böger 2003). Nitrik oksit düzeyleri; eNOS’un ekspresyonu ve aktivitesi, L-arginin, tetrahidrobiopterin, reaktif oksijen radikalleri ve ADMA düzeyi

gibi birçok faktöre bağlıdır (Can 2009). Nitrik oksit sentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birliktedir. eNOS'un çeşitli nedenlerle inhibisyonu neticesinde vazokonstriksiyon, vasküler direnç artışı ve buna bağlı HT ortaya çıkmaktadır (Vallance et al 1989, Calver et al 1992). Bu özellikler NO'nun KVH belirteci olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

2.7.8. Adropin

Adropin, ilk defa 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokusundan izole edilen peptit yapılı bir hormondur (Kumar et al 2008). 76 aminoasit dizisi içeren ve ilk 33 aminoasidi sinyal peptiti olan adropin enerji homeostazisi ve İD ile yakından ilişkilidir (Kumar et al 2008, Aydın 2014) (Şekil 11). Adropin aminoasit dizilimi insan, sıçan ve farede %100,0 aynıdır (Stanford et al 2013). "Enerji Homeostazi Düzenleme (Enho) Geni" tarafından sentezlenmektedir. Genel olarak vücudun enerji durumunun düzenlenmesinde rol oynadığı, İD'i ve vücut yağlanmasını önlediği, endotelial fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Kumar et al 2008).



(Aydın 2014)

Şekil 11. Adropin aminoasit dizilimi

A: Alanin, C: Sistein, D: Aspartat, E: Glutamik Asit, F: Fenilalanin, G: Glisin, H: Histidin, I: İzolösin, K: Lizin, L: Lösin, M: Metionin, N: Asparajin, P: Prolin, Q: Glutamin, R: Arjinin, S: Serin, T: Treonin, V: Valin, W: Triptofan, Y: Tirozin

Karaciğer sinüzoidal hücreleri ve beyin vasküler bölgelerinde, piamaterin nörogial hücre ve nöronları, serebellumun vasküler bölge, purkinje hücreleri, nörogial hücreler ve granüler tabakası ile kalbin endokard, miyokard ve epikard dokusunda aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Topuz ve ark 2013). Kumar ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada zayıf ve yağ oranı düşük farelerde yüksek yağlı diyetle beslenme sonrası adropin düzeyinde kontrol grubuna göre hızlı bir artışın olması ve aç olan farelerde adropin sentezinin kontrol grubuna göre azalmış olmasının gösterilmesi ile adropinin beslenme regülasyonu üzerinde düzenleyici etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca farelere uygulanan sistemik adropinin, hepatik steatozu azalttığı da bildirilmiştir.

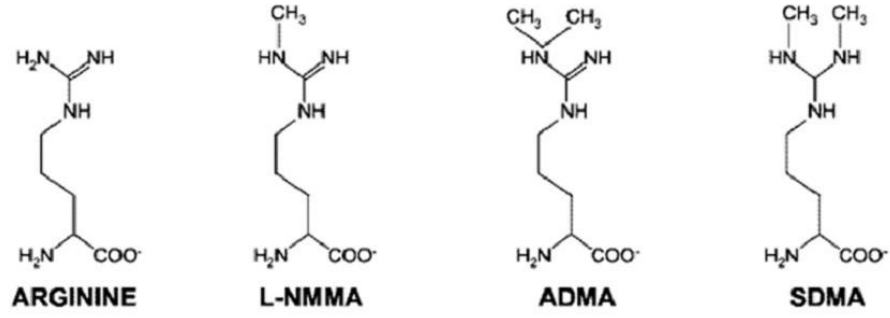
Erişkinlerde plazma adropin düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Ganesh Kumar et al 2012). Adropin ile ilgili çocukluk yaş gruplarında yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Uyku apne sendromu olan çocuklarda adropin düzeyinin düştüğü ve bu hastalarda adenotonsillektomi sonrası adropin düzeylerinin yeniden yükseldiğinin gösterildiği çalışmada bu bulgunun endotel disfonksiyon ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Gozal et al 2013). Adropinin metabolik etkilerinin yanı sıra endotel fonksiyonları üzerine de etkileri vardır. Lovren ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada, adropinin endotel fonksiyonları düzelterek potansiyel bir kardiyak koruyucu etkisi saptanmıştır. Endotel koruyucu özelliğın vasküler endotelial growth faktör (VEGF), vasküler endotelial growth faktör reseptör 2 (VEGFR 2), ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağı ve VEGFR 2 fosfoditil inositol 3 kinaz yolağı üzerinden eNOS enziminin upregülasyonu sonucu oluştuğı bildirilmiştir (Lovren et al 2010). Tip 2 DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu ve adropin düzeyi ilişkisine yönelik yapılan bir çalışmada, endotel disfonksiyonu pozitif olan grupta plazma adropin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada adropinin, endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için yeni bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. Yine aynı çalışmada adropin düzeyi ile VKİ arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (Topuz ve ark 2013).

Wu ve ark. (2014) tarafından tip 2 DM olan ve diyabetik olmayan toplam 392 kişiye KAH şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan çalışmada, adropin düzeylerinin koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada düşük adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz için yeni bir biyobelirleyici olabileceğı öne

sürülmüştür (Wu et al 2014). Lian ve ark. (2011)'nin yaptığı çalışmada, plazma adropin seviyeleri ile kalp yetmezliğinin şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Farelerde isoproterenol ile deneysel olarak akut MI'ın tetiklendiği çalışmada, endokard, miyokard ve epikardda adropin sentezinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Aydın ve ark 2014).

2.7.9. Metil Arjininler

Metil argininler; proteinlerde bulunan arjinin rezidülerinin metilasyonu sonucu oluşur ve ADMA, SDMA ve L-NMMA olarak 3 şekilde bulunurlar (Şekil 8) (Paik and Kim 1968). Metillenme, PRMT 1 ve 2 enzimleriyle olmaktadır (Paik and Kim, 1968). PRMT enzimleri, S-Adenozil metioninden (SAM) metil grubunu L-arjinine transfer ederek metil gruplarının eklenmesini sağlar (Aydın ve ark 2013). S-Adenozil metiyonin, S-Adenozil homosisteine (SAH) dönüşür ve SAH homosisteine hidrolize olur (Mittermayer et al 2005, Hu et al 2006). Simetrik dimetil arjinin ve L-NMMA ADMA'nın izomerleridir. PRMT 1 enzimi ile L-NMMA ve ADMA, PRMT 2 enzimi ile L-NMMA ve SDMA oluşmaktadır (Aydın ve ark 2013). Her üç metil arginin de böbrekler yoluyla kandan temizlenmektedir. Fakat ADMA ve L-NMMA'nın %90'ından fazlası dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimi ile sitrülün ve dimetilamin veya monometilamine metabolize olmaktadır (Aydın ve ark 2013). ADMA için spesifik olan DDAH SDMA'ı etkilememektedir (Işıklar ve Mutaf 2010). DDAH enziminin iki izoformu vardır. DDAH 1 enzimi beyin, karaciğer, adrenal bez, testis ve böbrek gibi nNOS eksprese eden, DDAH 2 enzimi ise kalp, aorta, plesanta gibi eNOS ve iNOS eksprese eden dokularda bulunmaktadır (Aydın ve ark 2013).



(Vallance and Leiper 2004)

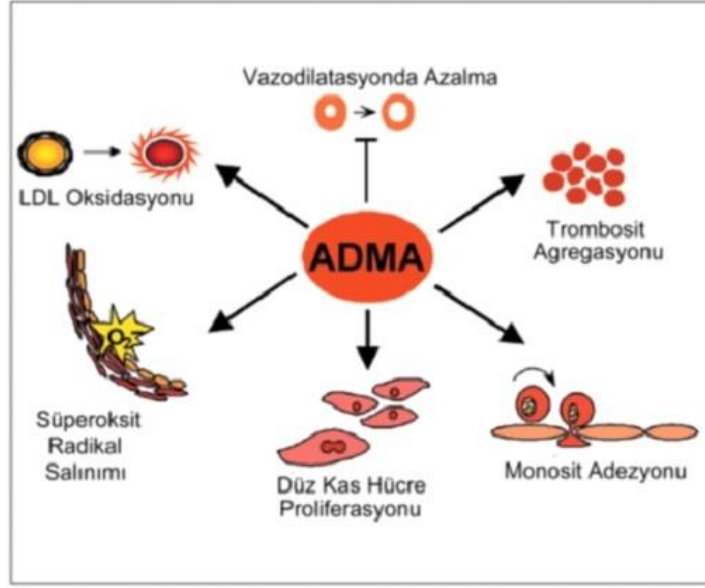
Şekil 8. L-Arginin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nin yapısı

Metil arjininler, katyonik aminoasit taşıyıcısı olan y^+ taşıyıcı sistem ile taşınmaktadır. y^+ aktivitesini NOS enzimi ile aynı yerde göstermektedir. Metil arjininler, hücre içi transportta hem birbirleriyle hem de arginin ile yarışır. L-arginin transportunda azalma ise, NO sentezinde azalma ile sonuçlanır (Işıklar ve Mutaf 2010).

2.7.9.1. Asimetrik dimetil arjinin

Asimetrik Dimetil Arjinin plazma, idrar ve dokularda bulunan ve arjinine benzeyen bir aminoasittir (Kakimoto and Akazawa 1970, Vallance et al 1992). İlk olarak 1970 yılında insan idrarında tespit edilen ADMA ile ilgili ilk çalışma 1992'de kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılmıştır (Aydın ve ark 2013). Sağlıklı bireylerde plazma ADMA düzeyleri 0,2-1,2 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır (Işıklar ve Mutaf 2010). ADMA Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşur (Paik and Kim 1968). Endojen NOS inhibitörü olan ADMA NOS enziminin bütün izoformlarını inhibe edebilmektedir (Tsikas 2017). Ayrıca ADMA reaktif oksidatif moleküllerin üretimini artırarak kardiyovasküler NO biyoyararlanımını azaltmaktadır (Liu et al 2018). Metil arjinin türevleri birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, L-arjininin hücre içine transportunu engellediği için NO sentezi azalır (Vallance and Leiper 2004). 'Arjinin paradoksu' denilen L-arjininin yüksek konsantrasyonları ile bu inhibisyon geriye döndürülebilmektedir. ADMA'nın yalnız küçük bir kısmı idrarla atılmaktadır. ADMA'nın %90'ından fazlası tip 1 ve tip 2 DDAH enzimi ile metabolize edilmektedir (Aydın ve ark 2013). PRMT enzim

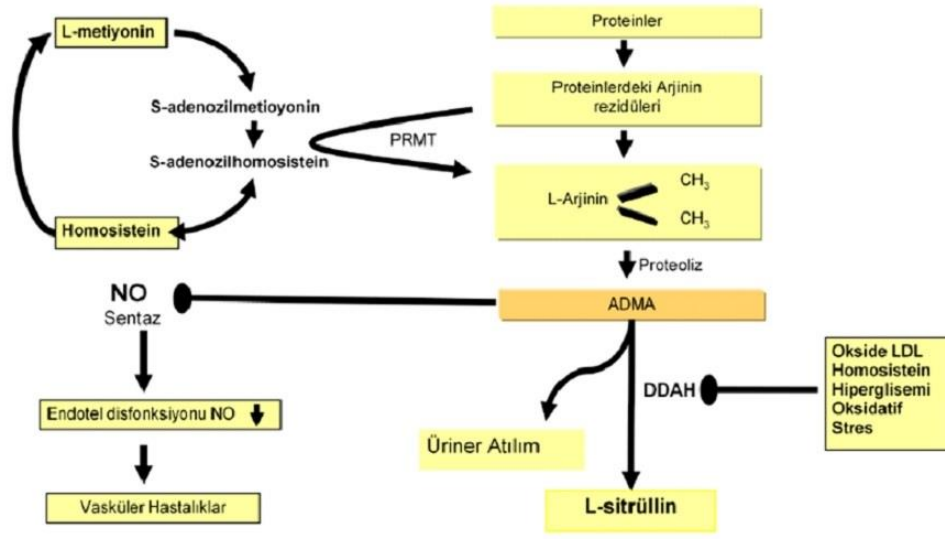
aktivitesinde artış, metillenmiş proteinlerin yıkımında artış, DDAH enzim aktivitesinde azalma ve ADMA atılımında azalma gibi nedenlerle ADMA düzeyinde artışlar olmaktadır (Cooke 2000). DDAH aktivitesi TNF- α veya okside LDL ile indüklenen oksidatif strese karşı aşırı duyarlıdır. Oksidatif stres ve enflamasyona bağlı DDAH aktivitesinde azalma; ADMA eliminasyonunda bozulma, ADMA seviyelerinde artma ve NO üretiminde azalma ile sonuçlanmaktadır (Nijveldt et al 2004, Wang et al 2006). ADMA'nın aterosklerozda ve endotel disfonksiyonunda rol aldığı, KVH riski tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmiştir (Cooke 2000, Wang et al 2006). Böbrek yetmezliğinde artan ADMA düzeyi ile kardiyovasküler risk ilişkilendirilmiştir (Bełtowski and Kedra 2006). ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonu; vasküler NO seviyesinde azalma ve vasküler süperoksit seviyelerinin artması ile olmaktadır (Şekil 9) (Sydow et al 2003). NOS inhibisyonu böbrekleri de etkileyerek sodyum ekskresyonunun azalması, sodyum tutulumunun artması ve HT oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Ruilope et al 1994). ADMA tarafından uzun süre devam eden NOS inhibisyonu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp hızında azalma ve kardiyak outputta düşmeye yol açabilir (Kielstein et al 2004). Behçet Hastalığı gibi endotel hasarı ile seyreden dejeneratif hastalıklarda ADMA düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Şahin ve ark 2006). Alzheimer ve demans gibi hastalıklarda da, artan ADMA'ya bağlı NO seviyesindeki azalmanın bilişsel fonksiyon kaybı nedeni olduğu düşünülmektedir (Arlt et al 2012). Hipergliseminin DDAH enzim aktivitesini azaltarak ADMA düzeyini arttırdığı gözlenmiştir (Tarnow et al 2004). Hiperinsülinemi veya hiperlipidemi ADMA üretimini stimüle ederken ADMA'yı yıkan enzim aktivitesi/seviyesinde değişikliğe neden olmaktadır (Aydın ve ark 2013). Homosistein, redoks aracılı mekanizma ile DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA artışına neden olmaktadır (Böger 2003).



(Landim et al 2009)

Şekil 9. ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilişkisi

Hiperkolesterolemik erişkin bireylerde yüksek ADMA düzeyleri ile endotel bağımlı vazodilatasyon arasında ters korelasyon gösterilmiştir (Böger 2003). Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, HT, insülin direnci, DM, hiperhomosisteinemi gibi KAH'a risk oluşturan durumlarda ve aterosklerotik hastalıklarda ADMA düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (Şekil 10) (Cooke 2000, Böger 2003, Vallance and Leiper 2004). Önemli bir KVH risk belirteci olan KİMK artışının yüksek ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hodis et al 1998, Zoccali et al 2004). Zoccali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 yıllık takip süresince KİMK seyrini en iyi gösteren ön belirteçlerin, başlangıç ADMA ve CRP düzeyleri olduğu bildirilmiştir (Zoccali et al 2002).



(Landim et al 2009)

Şekil 10. ADMA'nın biyokimyasal yolları

McLaughlin ve ark. (2006) tarafından, obez ve insüline dirençli orta yaşlı kadınlarda plazma ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve yüksek ADMA düzeylerinin kilo kaybıyla düştüğü bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, ADMA'nın İD'nin erken bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (Lee et al 2018).

2.7.9.2. Simetrik dimetil arjinin

Simetrik dimetil arjinin bir metil arjinin türevidir. İlk olarak 1971 yılında Nakajime ve arkadaşları tarafından insan beyin dokusunda tanımlanmıştır (Nakajima et al 1971). SDMA'nın, ADMA ile benzer konsantrasyonda olmasına rağmen NOS inhibisyonu yapmadığı bildirilmiştir (Vallance and Leiper 2004). Fakat son dönemde yapılan bir çalışmada SDMA'nın nNOS enzimini inhibe ettiği fakat ADMA ile karşılaştırıldığında bu inhibisyonun zayıf olduğu bildirilmiştir (Tsikas 2017, Tsikas et al 2018). SDMA yüksek konsantrasyonlarda hücre içine girişte L-arjinin ile yarışmaya girerek ve renal tübüler arjinin emilimini inhibe ederek NO düzeyini indirek olarak azaltmaktadır (Vallance et al 1992, Miyazaki et al 1999, Cooke 2000, Kielstein et al 2006). SDMA Tip 2 PRMT aktivitesi sonucu oluşur (Paik and Kim

1968). DDAH enzimi ile metabolize olmaz ve tamamıyla renal yolla atılır (Erdem ve Ünlü 2009). Bu nedenle böbrek yetmezliklerinde SDMA düzeyleri kreatinin ile paralel artış gösterir ve ADMA'dan daha yüksek düzeylere ulaşır. Yapılan çalışmalarda SDMA'nın insanlarda ve kemirgenlerde böbrek fonksiyon parametreleri ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Al Banchaabouchi et al 2000). Kielstein ve ark. (2008) 50 yaş erişkin hastada böbrek fonksiyonunu göstermede SDMA'nın kreatininden daha hassas bir belirteç olabileceğini bildirmiştir. Goonasekera ve ark. (1997) tarafından yapılan çalışmada, HT'li çocuklarda SDMA'nın vasküler eNOS inhibisyonu ile ya da renal kan akışını değiştirerek HT'e neden olabileceği bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda KVH risk belirteçlerinden ADMA'nın rolü değerlendirilmektedir (Kielstein et al 2006). Ancak Emrich ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, SDMA'nın ADMA ve L-NMMA'dan daha anlamlı kardiyovasküler ve böbrek risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Schulze ve ark. (2010) tarafından SDMA'nın böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak akut inme sonrası total mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda SDMA'nın atriyal fibrilasyon, endotelial ve trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve bu nedenle inme patofizyolojisinde bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca SDMA'nın kronik böbrek hastalığı olan hastalardan alınan HDL fraksiyonunda birikerek toll benzeri reseptör 2'nin aktivasyonu ve endotelial proenflamatuvar yanıtı güçlendirdiği de öne sürülmüştür (Speer et al 2013).

2.7.9.3. N-monometil-L-arjinin

ADMA gibi NOS enziminin üç izoformunu da endojen olarak inhibe etmesine rağmen L-NMMA konsantrasyonu ADMA konsantrasyonunun 1/10'u kadardır (Teerlink et al 2002). L-NMMA, Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşur (Paik and Kim 1968). L-NMMA'nın %90'ından fazlası DDAH enzimi ile metabolize olur (Aydın ve ark 2013). Literatürde L-NMMA ile ilgili olarak endotel disfonksiyonunda önemli bir rol gösterilememiştir. Kamper ve ark. (2004) tarafından sağlıklı gönüllülere intravenöz olarak yüksek dozlarda ekzojen L-NMMA'nın verildiği çalışmada, ortalama arter basıncında artış ve buna bağlı serebral kan akışında bir azalma olduğu bildirilmiştir. Kithas ve ark. (2020) tarafından intra-arteriyel L-NMMA uygulaması ile NOS inhibisyonunun sağlandığı bildirilmiştir. Hoşaf tarafından yapılan çalışmada hipertansif hasta grubunda ADMA, arjinin, L-NMMA,

SDMA d zelerini yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Hoşaf 2016). L-NMMA'nın KVH risk belirteci olarak kullanılabileceğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'nde 10/09/2019-13/03/2020 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Obez grubu, Çocuk Endokrinoloji uzmanı tarafından VKİ SSS > +2 persantil saptanarak obezite tanısı alan 98 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise hastaneye sağlık raporu alma, basit cerrahi işlem öncesi preoperatif değerlendirme veya göğüs ağrısı nedeniyle başvurup pediatrik kardiyoloji tarafından kardiyak açıdan tamamen normal olarak değerlendirilen sağlıklı çocuklardan yaşları ve cinsiyetleri hasta grubumuz ile eşleştirilmiş, VKİ SSS < +1 persantil olan 78 çocuğu kapsamaktadır.

Çalışma için T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: 26.06.2019/12) onay alınmıştır. Tüm katılımcılar ve ailelerinden iyi klinik uygulamalar kılavuz kapsamında bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve sağlıklı kontrollerden 12 saat açlık sonrası hafta içi günlerden birisinde sabah saatlerinde başvurmaları istenmiştir. Çalışma ile ilgili veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA

Obez Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuru sonrası 8-18 yaş arası VKİ SSS > +2 persantil olan hastalar.
- Hemodinamik olarak stabil, şok tablosunda olmayan ve inotrop-vazopressör desteği gerektirmeyen veya uygulanmayan hastalar
- Katılımcı ve ailesinin çalışmaya katılmayı kabul edenler
- Kronik hastalığı bulunmayanlar
- Sürekli ilaç kullanımı olmayanlar

Obez Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Vücut fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyecek sistemik hastalığı (tiroid disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalık, kas hastalığı, DM, herhangi bir kronik hastalık) olanlar
- Hemodinamik instabilitesi bulunan, şok tablosunda ve inotrop-vazopressör desteği gereken veya uygulananlar
- Steroid, büyüme hormonu, metformin, diüretik, levotiroksin gibi hormon profiline, antropometrik ölçümlere ve biyokimyasal değerlere etki edecek ilaç kullananlar
- Katılımcı ve aileden çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

Kontrol Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne sağlık raporu alma, basit cerrahi işlem öncesi preoperatif değerlendirme veya göğüs ağrısı nedeniyle başvurup pediyatrik kardiyoloji tarafından normal olarak değerlendirilen sağlıklı 8-18 yaş arası çocuklar
- Kronik hastalık bulunmayanlar
- Katılımcı ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul edenler

Kontrol Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri hasta grubu kriterlerinin aynısıdır.

3.2. HASTA VE KONTROLLERİN ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Tüm katılımcıların ayrıntılı öyküleri alınarak olgu rapor formuna kaydedildi. Katılımcıların sistemik muayeneleri, boy, vücut ağırlığı, BÇ, BÇ/KÇ oranı ve kan basıncı ölçümleri aynı hekim tarafından yapıldı.

Boy ölçümü; Seca 213 model standart ölçüm aleti ile aynı kişi tarafından yapıldı.

Ağırlık; TESS elektronik boy kilo ölçer tartı ile (maksimum 300 kg tartım kapasitesi ve minimum 50 gr hassasiyet gösteren) ayakkabısız olarak, sadece iç çamaşırları varken ölçüldü.

Bel çevresi ölçümü; elastik olmayan 150 cm'lik mezura kullanılarak yapıldı. Ölçümler katılımcılar dik pozisyonda iken ve ekspiryum ortasında umbilikustan yapıldı.

Kalça çevresi ölçümü; elastik olmayan 150 cm'lik mezura ile katılımcılar dik pozisyonda iken önde simfizis pubis, arkada gluteal bölgenin en çıkıntılı kısmından yere paralel hattan yapıldı.

Bel/kalça oranı; santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine bölünmesiyle hesaplandı.

Kan basıncı ölçümü; katılımcıların yaklaşık 10 dakika dinlenme sonrasında Omron M2 marka otomatik tansiyon aleti (max=299 mm/Hg) ile uygun manşon kullanılarak yapıldı.

Vücut kitle indeksi; kilonun boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Vücut kitle indeksi standart sapma skoru; $VKİ\ SSS = [(VKİ / M)^L - 1] / LS$ (M, L, S: Yaşa ve cinse göre değişen sabitler olup Neyzi ve ark. nın oluşturduğu standartlara göre belirlenmiş formülden yararlanılarak hesaplandı.

3.3. NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrasında sabah saatlerinde, oturur pozisyonda antekubital venlerden vakumlu tüplere alınıp 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj uygulanarak serum örnekleri ayrılmış ve rutin tetkikler çalışıldıktan sonra kalan kısım çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma gününde serum numuneleri oda ısısında çözdürülüp yeniden santrifüj edilerek homojenize edilmiştir. Analizler T.C. Sağlık Bakanlığı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde biyokimya laboratuvarı ile Özel Ahenk Laboratuvarında yapılmıştır. Her iki laboratuvarın da ISO 15189 akreditasyon belgeleri bulunmaktadır.

3.4. SERUMDA ENFLAMATUVAR VE METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Serum glukozu [Normal değer (N) <110mg/dL], glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak Beckman Coulter marka AU 5800 (Koutou-ku, Tokyo, Japonya) tam otomatik analizatörde ölçülmüştür. İnsülin (N:0-25 µU/mL), Abbott Architect i2000 (USA, 2015) otoanalizatöründe chemiluminescent mikropartikül immunoassay yöntemiyle analiz edilmiştir. HbA1C (N:%3,5-5,6), yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçülmüştür. Total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL Abbott C 16000 analizörü kullanılarak rutin enzimatik yöntemle ölçülmüştür. Referans aralıkları; total kolesterol için <200 mg/dL, trigliserit için 0-200 mg/dL, HDL kolesterol için >60 mg/dL, LDL kolesterol için optimal 0-100 mg/dL, optimale yakın 100-129 mg/dL, sınırda yüksek 130-159 mg/dL, yüksek 160-189 mg/dL, çok yüksek >190 mg/dL baz alınmıştır. AST ve ALT parametreleri spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır. Referans aralıkları ALT için 0-35 U/L, AST için 0-35 U/L baz alınmıştır. Homosistein (N:5-12 µmol/L) düzeyi ise Immulite otoanalizatöründe enzyime-linked chemiluminescent immunosorbent assay yöntemi (2000 Siemens, Healthcare Diagnostics, Almanya) ile analiz edilmiştir. Hs-CRP (N:0-5 ng/mL), BNII Nefelometre (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL) kullanılarak immünonefelometrik analiz ile ölçülmüştür.

Adropin, ADMA, SDMA ve L-NMM düzeylerinin ölçümü

Adropin, Biotech ELX 200 Universal Microplate Reader ve Biotech ELX 50 Auto Strip Washer sisteminde, SinoGeneClon Biotech Co. Ltd ELISA kiti kullanılarak Sandwich ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Sandwich ELISA test prosedürü üreticinin talimatları doğrultusunda uygulanmış olup adropin düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüştür. İkterik, hemolize ve lipemik örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Adropin'nin ölçüm aralığı 3-180 pg/mL olarak baz alınmıştır. Kullanılan kitin analitik duyarlılığı 0,5 pg/mL, tekrarlanabilirlik için insan serumunda yapılan çalışmalarda elde edilen %CV değerleri %8,0-10,0'dur.

ADMA, SDMA ve L-NMMA Shimadzu HPLC sisteminde (Kyoto, Japonya) çalışılmıştır. ADMA (CAS Numarası 220805-22-1), SDMA (CAS Numarası:

1266235-58-8), L-NMMA (CAS Numarası: 53308-83-1) kitleri Sigma Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) elde edilmiştir. Düzeyler kantitatif olarak ölçülmüştür. Sonuçlar µmol/L olarak ölçülmüş ve rapor edilmiştir.

3.5. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Tüm katılımcılar çekim öncesi son 24 saatte ağır egzersiz yapmamaları, alkol veya kafeinli içeceklerden uzak durmaları konusunda bilgilendirilmiştir. 12 saat açlık sonrasında öğle saatlerinde normal sıcaklıkta sessiz bir odada yaklaşık 15-20 dakika sırt üstü dinlenme sonrasında değerlendirme yapılmıştır. Ekokardiyografi, hastaların tanıları ve laboratuvar değerleri hakkında bilgisi olmayan aynı çocuk kardiyoloğu tarafından B mod EKO cihazı kullanılarak yapılmıştır. Her hastaya sol lateral yatar pozisyonda apikal dört boşluk ve parasternal uzun eksen görüntüleme yapılmıştır. Perikard üzerinde bulunan EYD kalınlığı sağ ventrikülün serbest duvarının olduğu yerden ölçülmüştür. Sol ventrikül kitlesi (SVK), mevcut standart formül kullanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. SVKİ ise; $SVK/boy^{2.7}$ formülünden yararlanılarak hesaplanmıştır. KİMK, sol karotis arterin arka duvarından, bifurkasyonun yaklaşık 10 mm proksimalinden ölçülmüştür. Aortanın sistol çapı (SÇ) ve diyastol çapı (DÇ), sistolik arter basıncı (SAB) ve diyastolik arter basıncı (DAB) farkı kullanılarak aortik distensibilite değerleri hesaplanmıştır [Aortik Distensibilite ($cm^2 \cdot dyn^{-1} \cdot 10^{-3}$) = $2 \times (SÇ - DÇ) / DÇ(SAB - DAB)$].

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyenlerde ortanca ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları için normal dağılım koşulunu sağladığında student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki kare ve

Fisher's exact ki kare testi ile yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson ve Spearman'ın sıra sayıları korelasyon analizleri ile lineer ilişkileri ise lineer regresyon analizi kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin hastalık tanısında optimum kesme değerleri, duyarlılık ve seçiciliklerinin belirlenmesinde ROC analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2012) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 98'i obez ve 78'i normal kilolu olmak üzere 176 katılımcı alındı. Obez grupta yaş ortalaması $13,00 \pm 2,40$ yıl iken, kontrol grubunda $14,00 \pm 2,51$ yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,304$). Obez grupta obezite süresi $4,00$ ($0,50-12,00$) yıl idi. Obez grubunun 68'i (%69,4) kız ve 30'u (%30,6) erkek, kontrol grubunun 52'si (%66,7) kız 26'sı (%33,3) erkek idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Obez ve kontrol gruplarının probiyotikli beslenme, spor yapma, uyku alışkanlıkları, sigara kullanımı ve ailede kalp hastalığı verileri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Obez ve kontrol gruplarında sosyodemografik veriler, aile öyküsü ve yaşam tarzı verilerinin karşılaştırılması

		Obez grup n=98 (%)	Kontrol grubu n=78 (%)	p
Cinsiyet	Kız	68 (69,3)	52 (66,6)	0,824
	Erkek	30 (30,7)	26 (33,4)	
Yaş, yıl		$13,00 \pm 2,40$	$14,00 \pm 2,51$	0,304
Probiyotikli beslenme, n (%)	Yoğurt Yemiyor	8 (8,2)	4 (5,1)	0,724 ^b
	Sadece Yoğurt	34 (34,7)	28 (35,9)	
	Yoğurt ve şalgam veya turşu	56 (57,1)	46 (59,0)	
Spor Yapma Durumu, n (%)	Spor Yapmıyor	75 (77,3)	66 (84,6)	0,168 ^b
	Düzensiz Yapıyor	11 (11,3)	3 (3,8)	
	Düzenli Yapıyor	11 (11,3)	9 (11,5)	
Uyku Düzeni, n (%)	Düzensiz Uyuyor	33 (33,7)	30 (38,5)	0,530 ^d
	Düzenli Uyuyor	65 (66,3)	48 (61,5)	
Ailede Kalp Hastalığı, n (%)	Yok	88 (89,8)	66 (84,6)	0,422 ^a

	Var	10 (10,2)	12 (15,4)	
Ailede İnme-Mİ Öyküsü, n (%)	Yok	94 (95,9)	74 (94,9)	0,741 ^c
	Var	4 (44,1)	4 (5,1)	
Annede Gestasyonel DM Öyküsü, n (%)	Yok	96 (98)	75 (96,2)	0,474 ^c
	Var	2 (2,0)	3 (3,8)	
Ailede Sigara Kullanımı, n (%)	Yok	37 (37,8)	31 (39,7)	0,876 ^d
	Var	61 (62,2)	47 (60,3)	

^a: Continuity Correction, ^b: Likelihood Ratio, ^c: Ki-Kare testi, ^d: Fisher'in Kesin Olasılık Testi

Grupların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; obez grupta kontrol grubuna göre VKİ SSS ($p<0,001$), BÇ ($p<0,001$), BÇ/KÇ ($p<0,001$), SAB ($p=0,001$), DAB ($p=0,003$), doğum ağırlığı ($p=0,005$) değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Obez ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Obez grup (n=98)	Kontrol grubu (n=78)	p
VKİ SSS	2,65 (2,05-3,91)	-0,30 (-1,90-0,95)	<0,001
BÇ, cm	95,16±10,72	67,95±6,56	<0,001
BÇ/KÇ	0,87±0,05	0,77±0,05	<0,001
Doğum Ağırlığı, gr	3500 (1800-4500)	3300 (1200-5200)	0,005
SAB, mmHg	117,10±10,77	111,75±9,27	0,001
DAB, mmHg	74,85±8,65	71,23±7,18	0,003

Grupların karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortalama±standart sapma ve ortanca min-max olarak verilmiştir.

VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri, BÇ: Bel çevresi, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, SAB: Sistolik kan basıncı, DAB: Diyastolik arter basıncı

Serum glukoz (p=0,856), total kolesterol (p=0,164) ve AST (p=0,472) değerlerinde obez ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Homosistein (p=0,013) ve HDL kolesterol (p<0,001) değerleri kontrol grubunda obez gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptandı. LDL kolesterol (p=0,026), trigliserit (p<0,001), ALT (p<0,001), insülin (p<0,001), HOMA-IR (p<0,001), HbA1c (p=0,001) ve hs-CRP (p<0,001) değerlerinin ise obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Obez ve kontrol gruplarında metabolik ve enflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Obez grup (n=98)	Kontrol grubu (n=78)	p
Glukoz, mg/dL	87,01±7,44	86,82±6,07	0,856
İnsülin, µIU/mL	15,80 (6,30-46,00)	8,10 (3,00-29,8)	<0,001
HOMA-IR	3,44 (1,31-9,65)	1,69 (0,59-6,92)	<0,001
HbA1c	5,40 (4,80-6,10)	5,30 (4,30-6,00)	0,001
Homosistein, µmol/L	9,82 (2-28,00)	11,55 (4,13 -23,00)	0,013
Trigliserit, mg/dL	97,5 (34-322)	84 (33-173)	<0,001
Total Kolesterol, mg/dL	162,25±30,16	156,29±25,18	0,164
LDL, mg/dL	106,87±24,53	99,52±18,96	0,026
HDL, mg/dL	43,00 (29,00-83,00)	51,00 (33,00-75,00)	<0,001
AST, U/L	20,50 (9,00-74,00)	20,00 (12,00-42,00)	0,472
ALT, U/L	19,00 (3,00-121,00)	12,00 (6,00-44,00)	<0,001
Hs-CRP, ng/mL	1,56 (0,15-12,10)	0,32 (0,15- 7,55)	<0,001

Grupların karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortalama±standart sapma ve ortanca min-max olarak verilmiştir.

HOMA-IR= [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (µIU/mL)] / 405, HbA1c: Glikozile hemoglobin, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Ekokardiyografik ölçümlerden EYD ($p<0,001$), SVKİ ($p<0,001$) ve KİMK ($p<0,001$) değerleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, AD ($p=0,546$) değeri her iki grupta benzer bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Obez ve kontrol gruplarında ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

	Obez grup (n=98)	Kontrol grubu (n=78)	P
EYD, mm	4,80 (4,43-5,30)	4,51 (3,86-4,92)	<0,001
SVKİ, (g/m^{2,7})	49,21 (27,47-85,07)	38,21 (23,27-56,80)	<0,001
KİMK, mm	0,47 (0,42-0,53)	0,43 (0,39-0,49)	<0,001
AD, (cm².dyn⁻¹.10⁻³)	8,8 (1,12-28,54)	9,2 (0,98-32,96)	0,546

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortanca min-max olarak verilmiştir.

EYD: Epikardiyal yağ dokusu, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi ($SVKİ=SVK/boy^{2,7}$), KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AD: Aortik distensibilite, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi ($SVKİ=SVK/boy^{2,7}$)

Serum adropin değeri kontrol grubunda obez gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0,001$), ADMA ($p=0,374$), SDMA ($p=0,926$) ve L-NMMA ($p=1,000$) değerleri obez ve kontrol gruplarında benzer bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Obez ve kontrol gruplarında adropin ve metil arjinin karşılaştırılması

	Obez grup (n=98)	Kontrol grubu (n=78)	P
Adropin, pg/mL	221,75 (99,50-1440,00)	271,75 (175,00-1435,00)	<0,001
ADMA, µmol/L	1,09 (0,34-2,12)	1,04 (0,49-3,26)	0,374
SDMA, µmol/L	0,16 (0,03-11,3)	0,16 (0,06-0,49)	0,926
L-NMMA, µmol/L	0,03 (0,01-0,06)	0,03 (0,01-15,50)	1,000

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortanca min-max olarak verilmiştir.

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, SDMA: Simetrik dimetilarjinin, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin

Obez grupta EYD, KİMİK, AD VE SVKİ ile antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı ve kan basıncı değerleri arasında analizler yapıldı (Tablo 11). EYD ile VKİ SSS (rho=0,442, p=<0,001), BÇ (rho=0,532, p=<0,001), doğum ağırlığı (rho=0,207, p=0,041), obezite süresi (rho=0,230, p=0,023) ve DAB (rho=0,263, p=0,009) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, BÇ/KÇ (rho=-0,013, p=0,900) ve SAB (rho=0,174, p=0,086) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. SVKİ ile VKİ SSS (rho=0,297, p=0,003) ve BÇ (rho=0,274, p=0,006) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, BÇ/KÇ (rho=0,090, p=0,380), doğum ağırlığı (rho=0,137, p=0,179), obezite süresi (rho=0,142, p=0,163), SAB (rho=0,064, p=0,533) ve DAB (rho=0,160, p=0,116) değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. KİMİK ile VKİ SSS (rho=0,429, p=<0,001), BÇ (rho=0,550, p=<0,001), doğum ağırlığı (rho=0,230, p=0,022) ve obezite süresi (rho=0,238, p=0,018) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, BÇ/KÇ (rho=0,080, p=0,434), SAB (rho=0,162, p=0,110) ve DAB (rho=0,177, p=0,081) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. AD ile DAB (rho=0,334, p=0,001) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, VKİ SSS (rho=0,038, p=0,710), BÇ (rho=0,051, p=0,617), BÇ/KÇ (rho=0,162, p=0,110), doğum ağırlığı (rho=-0,110, p=0,281), obezite süresi (rho=-0,001, p=0,499) ve SAB (rho=-0,069, p=0,499) değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 11. Obez grupta ekokardiyografik parametreler ile antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı, obezite süresi ve tansiyon ölçümlerin korelasyon analizleri

	EYD, mm		SVKİ, (g/m ^{2.7})		KİMİK, mm		AD (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
VKİ SSS	0,442	<0,001	0,297	0,003	0,429	<0,001	0,038	0,710
BÇ, cm	0,532	<0,001	0,274	0,006	0,550	<0,001	0,051	0,617
BÇ/KÇ	-0,013	0,900	0,090	0,380	0,080	0,434	0,162	0,110
Doğum Ağırlığı, gr	0,207	0,041	0,137	0,179	0,230	0,022	-0,110	0,281
Obezite süresi	0,230	0,023	0,142	0,163	0,238	0,018	-0,001	0,990
SAB, mmHg	0,174	0,086	0,064	0,533	0,162	0,110	-0,069	0,499
DAB, mmHg	0,263	0,009	0,160	0,116	0,177	0,081	0,334	0,001

Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

EYD: Epikardiyal yağ dokusu, KİMİK: Karotis intima media kalınlığı, AD: Aortik distensibilite, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ=SVK/boy^{2.7}), VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri, BÇ: Bel çevresi, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, SAB: Sistolik kan basıncı, DAB: Diyastolik arter basıncı

Obez grupta EYD, KİMK, AD ve SVKİ ile metabolik ve enflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 12). EYD ile HDL kolesterol ($\rho=-0,245$, $p=0,015$) ve AST ($\rho=-0,267$, $p=0,008$) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, glukoz ($\rho=-0,098$, $p=0,337$), insülin ($\rho=0,189$, $p=0,063$), HOMA-IR ($\rho=0,143$, $p=0,159$), HbA1c ($\rho=-0,102$, $p=0,320$), homosistein ($\rho=0,113$, $p=0,272$), total kolesterol ($\rho=-0,125$, $p=0,221$), TG ($\rho=-0,062$, $p=0,547$), LDL ($\rho=-0,131$, $p=0,198$), ALT ($\rho=-0,013$, $p=0,895$) ve hs-CRP ($\rho=0,008$, $p=0,941$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. SVKİ ile ALT ($\rho=0,254$, $p=0,012$) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, glukoz ($\rho=-0,047$, $p=0,644$), insülin ($\rho=0,077$, $p=0,451$), HOMA-IR ($\rho=0,058$, $p=0,570$), HbA1c ($\rho=0,037$, $p=0,717$), homosistein ($\rho=0,023$, $p=0,823$), total kolesterol ($\rho=0,016$, $p=0,877$), TG ($\rho=0,054$, $p=0,599$), HDL kolesterol ($\rho=-0,040$, $p=0,694$), LDL ($\rho=0,019$, $p=0,852$), AST ($\rho=0,080$, $p=0,433$) ve hs-CRP ($\rho=0,100$, $p=0,328$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. KİMK ile HDL kolesterol ($\rho=-0,286$, $p=0,004$) ve AST ($\rho=-0,206$, $p=0,042$) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, glukoz ($\rho=-0,169$, $p=0,097$), insülin ($\rho=0,187$, $p=0,066$), HOMA-IR ($\rho=0,127$, $p=0,214$), HbA1c ($\rho=-0,021$, $p=0,836$), homosistein ($\rho=0,143$, $p=0,163$), total kolesterol ($\rho=-0,060$, $p=0,558$), TG ($\rho=-0,053$, $p=0,602$), LDL ($\rho=-0,075$, $p=0,463$), ALT ($\rho=-0,001$, $p=0,991$) ve hs-CRP ($\rho=0,037$, $p=0,718$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. AD ile AST ($\rho=0,304$, $p=0,002$) ve ALT ($\rho=0,282$, $p=0,005$) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, glukoz ($\rho=0,044$, $p=0,668$), insülin ($\rho=0,068$, $p=0,507$), HOMA-IR ($\rho=0,054$, $p=0,597$), HbA1c ($\rho=0,087$, $p=0,393$), homosistein ($\rho=-0,100$, $p=0,330$), total kolesterol ($\rho=-0,031$, $p=0,761$), TG ($\rho=0,007$, $p=0,946$), HDL kolesterol ($\rho=0,108$, $p=0,292$), LDL ($\rho=-0,014$, $p=0,894$) ve hs-CRP ($\rho=0,098$, $p=0,335$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

Tablo 12. Obez grupta ekokardiyografik parametreler ile biyokimyasal verilerin korelasyon analizleri

	EYD, mm		SVKİ, (g/m ^{2.7})		KİMK, mm		AD,(cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Glukoz, mg/dL	-0,098	0,337	-0,047	0,644	-0,169	0,097	0,044	0,668
İnsülin, µU/mL	0,189	0,063	0,077	0,451	0,187	0,066	0,068	0,507
HOMA-IR	0,143	0,159	0,058	0,570	0,127	0,214	0,054	0,597
HbA1c	-0,102	0,320	0,037	0,717	-0,021	0,836	0,087	0,393
Homosistein, µmol/L	0,113	0,272	0,023	0,823	0,143	0,163	-0,100	0,330
T. Kolesterol, mg/dL	-0,125	0,221	0,016	0,877	-0,060	0,558	-0,031	0,761
Trigliserit, mg/dL	-0,062	0,547	0,054	0,599	-0,053	0,602	0,007	0,946
HDL, mg/dL	-0,245	0,015	-0,040	0,694	-0,286	0,004	0,108	0,292
LDL, mg/dL	-0,131	0,198	0,019	0,852	-0,075	0,463	-0,014	0,894
AST, U/L	-0,267	0,008	0,080	0,433	-0,206	0,042	0,304*	0,002*
ALT, U/L	-0,013	0,895	0,254	0,012	0,001	0,991	0,282	0,005
Hs-CRP, ng/mL	0,008	0,941	0,100	0,328	0,037	0,718	0,098	0,335

Spearman ve Pearson* korelasyon analizi yapılmıştır.

EYD: Epikardiyal yağ dokusu, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AD: Aortik distensibilite, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ=SVK/boy^{2.7}), HOMA-IR= [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (µU/mL)] / 405, HbA1c: Glikozile hemoglobin, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Obez grupta adropin, ADMA, SDMA VE L-NMMA ile antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı, obezite süresi ve kan basıncı değerleri arasındaki korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 13). Adropin ile VKİ SSS (rho=-0,306, p=<0,001), BÇ (rho=-0,287, p=<0,001), BÇ/KÇ (rho=-0,191, p=0,011) ve DAB (rho=-0,215, p=0,034) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, doğum ağırlığı (rho=-0,128, p=0,209), obezite süresi (rho=-0,045, p=0,660) ve SAB (rho=0,067, p=0,376) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. ADMA ile DAB (rho=-0,181, p=0,016) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, VKİ SSS (rho=0,003, p=0,970), BÇ (rho=0,056, p=0,457), BÇ/KÇ (rho=0,125, p=0,097),

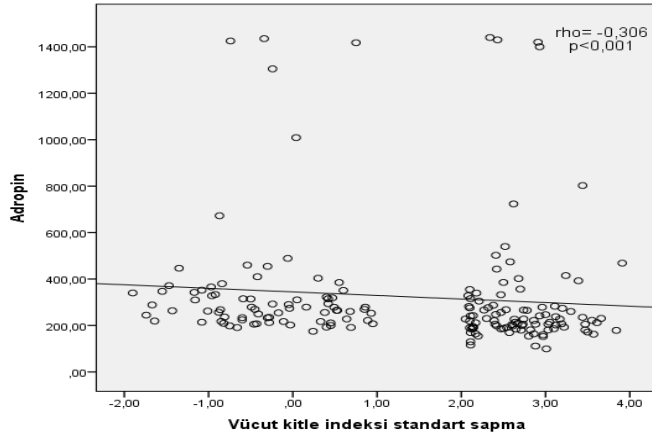
doğum ağırlığı ($\rho=-0,011$, $p=0,887$), obezite süresi ($\rho=0,049$, $p=0,629$) ve SAB ($\rho=-0,082$, $p=0,278$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. SDMA ile VKİ SSS ($\rho=-0,035$, $p=0,646$), BÇ ($\rho=0,062$, $p=0,413$), BÇ/KÇ ($\rho=0,052$, $p=0,492$), doğum ağırlığı ($\rho=0,038$, $p=0,618$) ve obezite süresi ($\rho=0,043$, $p=0,671$), SAB ($\rho=-0,022$, $p=0,770$) ve DAB ($\rho=-0,081$, $p=0,288$) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. L-NMMA ile SAB ($\rho=-0,162$, $p=0,031$) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, VKİ SSS ($\rho=-0,007$, $p=0,926$), BÇ ($\rho=-0,006$, $p=0,933$), BÇ/KÇ ($\rho=0,017$, $p=0,823$), doğum ağırlığı ($\rho=-0,082$, $p=0,278$), obezite süresi ($\rho=-0,086$, $p=0,402$) ve DAB ($\rho=-0,138$, $p=0,067$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

Tablo 13. Obez grupta adropin ve metil arjininler ile antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı, obezite süresi ve kan basıncı değerlerinin korelasyon analizleri

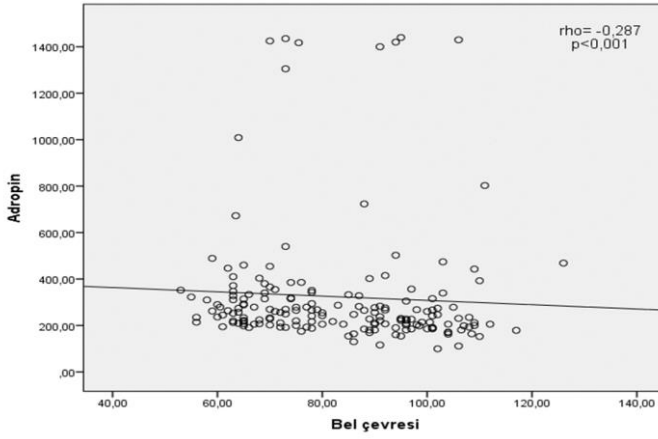
	Adropin, pg/mL		ADMA, $\mu\text{mol/L}$		SDMA, $\mu\text{mol/L}$		L-NMMA, $\mu\text{mol/L}$	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
VKİ SSS	-		0,003	0,970	-0,035	0,646	-0,007	0,926
	0,306	<0,001						
BÇ, cm	-0,287	<0,001	0,056	0,457	0,062	0,413	-0,006	0,933
BÇ/KÇ	-0,191	0,011	0,125	0,097	0,052	0,492	0,017	0,823
Doğum Ağırlığı, gr	-0,128	0,209	-0,011	0,887	0,038	0,618	-0,082	0,278
Obezite Süresi, yıl	-0,045	0,660	0,049	0,629	0,043	0,671	-0,086	0,402
SAB, mmHg	0,067	0,376	-0,082	0,278	-0,022	0,770	-0,162	0,031
DAB, mmHg	-0,215	0,034	-0,181	0,016	-0,081	0,288	-0,138	0,067

Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

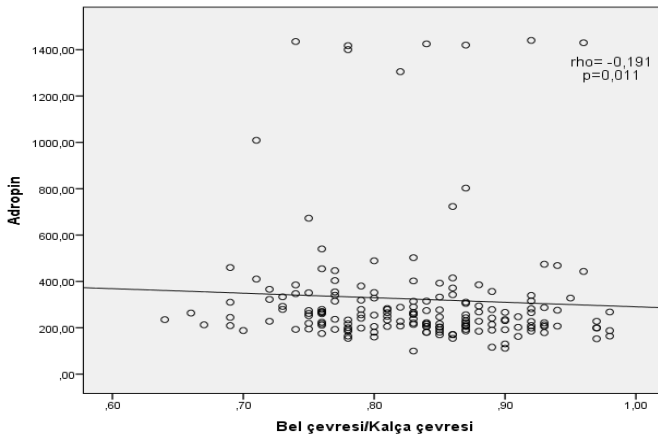
VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değeri, BÇ: Bel çevresi, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, SDMA: Simetrik dimetilarjinin, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin



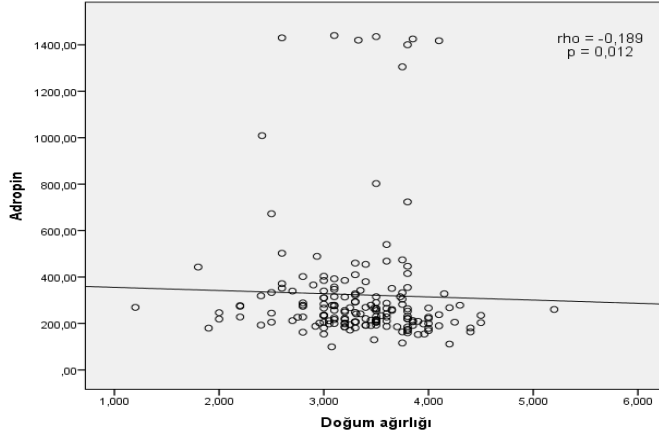
Şekil 12. Çalışma grubunda adropin ve VKİ SSS arasındaki korelasyon analizi.



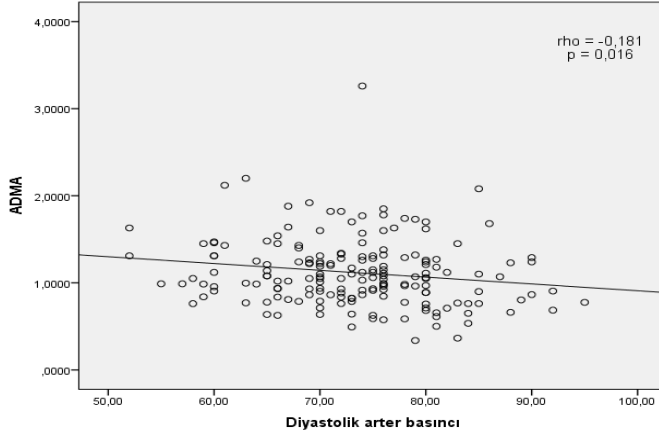
Şekil 13. Çalışma grubunda adropin ve BÇ değerleri arasındaki korelasyon analizi.



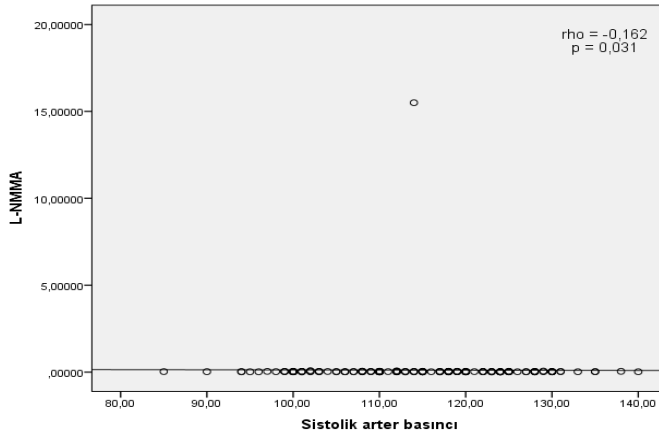
Şekil 14. Çalışma grubunda adropin ve BÇ/KÇ arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 15. Çalışma grubunda adropin ve doğum ağırlığı arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 16. Çalışma grubunda ADMA ve DAB arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 17 . Çalışma grubunda L-NMMA ve SAB arasındaki korelasyon analizi.

Obez grupta adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA ile metabolik ve enflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 14). Adropin ile insülin ($\rho=-0,181$, $p=0,016$), HOMA-IR ($\rho=-0,188$, $p=0,012$), TG ($\rho=-0,181$, $p=0,017$), ALT ($\rho=-0,159$, $p=0,035$) ve hs-CRP ($\rho=-0,248$, $p=0,001$) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, glukoz ($\rho=-0,105$, $p=0,167$), HbA1c ($\rho=-0,084$, $p=0,267$), homosistein ($\rho=0,113$, $p=0,140$), total kolesterol ($\rho=-0,066$, $p=0,382$), HDL kolesterol ($\rho=0,143$, $p=0,059$), LDL kolesterol ($\rho=-0,058$, $p=0,445$) ve AST ($\rho=-0,051$, $p=0,500$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. ADMA ile HbA1c ($\rho=0,165$, $p=0,029$), AST ($\rho=0,158$, $p=0,036$) ve ALT ($\rho=0,213$, $p=0,005$) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, glukoz ($\rho=0,126$, $p=0,096$), insülin ($\rho=0,066$, $p=0,384$), HOMA-IR ($\rho=0,082$, $p=0,277$), homosistein ($\rho=-0,063$, $p=0,416$), total kolesterol ($\rho=0,014$, $p=0,853$), TG ($\rho=0,005$, $p=0,950$), HDL kolesterol ($\rho=-0,001$, $p=0,989$), LDL kolesterol ($\rho=0,083$, $p=0,272$) ve hs-CRP ($\rho=0,037$, $p=0,629$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. SDMA ile HbA1c glukoz ($\rho=0,083$, $p=0,274$), insülin ($\rho=0,015$, $p=0,839$), HOMA-IR ($\rho=0,029$, $p=0,700$), ($\rho=0,130$, $p=0,084$), homosistein ($\rho=0,058$, $p=0,452$), total kolesterol ($\rho=-0,048$, $p=0,527$), TG ($\rho=-0,059$, $p=0,437$), HDL kolesterol ($\rho=-0,076$, $p=0,315$), LDL kolesterol ($\rho=0,045$, $p=0,551$), AST ($\rho=-0,044$, $p=0,558$), ALT ($\rho=-0,012$, $p=0,877$) ve hs-CRP ($\rho=-0,056$, $p=0,460$) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. L-NMMA ile glukoz ($\rho=0,184$, $p=0,014$), HbA1c ($\rho=0,223$, $p=0,003$) ve hs-CRP ($r=0,929$, $p<0,001$) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, insülin ($\rho=0,044$, $p=0,560$), HOMA-IR ($\rho=0,069$, $p=0,360$), homosistein ($\rho=-0,023$, $p=0,762$), total kolesterol ($\rho=-0,010$, $p=0,895$), TG ($\rho=-0,039$, $p=0,608$), HDL kolesterol ($\rho=0,037$, $p=0,628$), LDL kolesterol ($\rho=0,026$, $p=0,737$), AST ($\rho=0,131$, $p=0,083$) ve ALT ($\rho=0,139$, $p=0,066$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

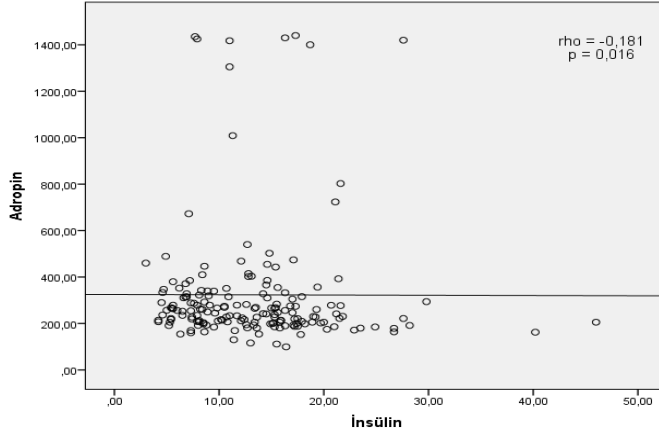
Tablo 14. Obez grupta adropin ve metil arjininler ile biyokimyasal verilerin korelasyon analizleri

	Adropin, pg/mL		ADMA, μ mol/L		SDMA, μ mol/L		L-NMMA, μ mol/L	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Glukoz, mg/dL	-0,105	0,167	0,126	0,096	0,083	0,274	0,184	0,014
İnsülin, μ U/mL	-0,181	0,016	0,066	0,384	0,015	0,839	0,044	0,560
HOMA-IR	-0,188	0,012	0,082	0,277	0,029	0,700	0,069	0,360
HbA1c	-0,084	0,267	0,165	0,029	0,130	0,084	0,223	0,003
Homosistein, μ mol/L	0,113	0,140	-0,063	0,416	0,058	0,452	-0,023	0,762
T. Kolesterol, mg/dL	-0,066	0,382	0,014	0,853	-0,048	0,527	-0,010	0,895
Trigliserit, mg/dL	-0,181	0,017	0,005	0,950	-0,059	0,437	-0,039	0,608
HDL, mg/dL	0,143	0,059	-0,001	0,989	-0,076	0,315	0,037	0,628
LDL, mg/dL	-0,058	0,445	0,083	0,272	0,045	0,551	0,026	0,737
AST, U/L	-0,051	0,500	0,158	0,036	-0,044	0,558	0,131	0,083
ALT, U/L	-0,159	0,035	0,213	0,005	-0,012	0,877	0,139	0,066
Hs-CRP, ng/mL	-0,248	0,001	0,037	0,629	-0,056	0,460	0,929*	<0,001

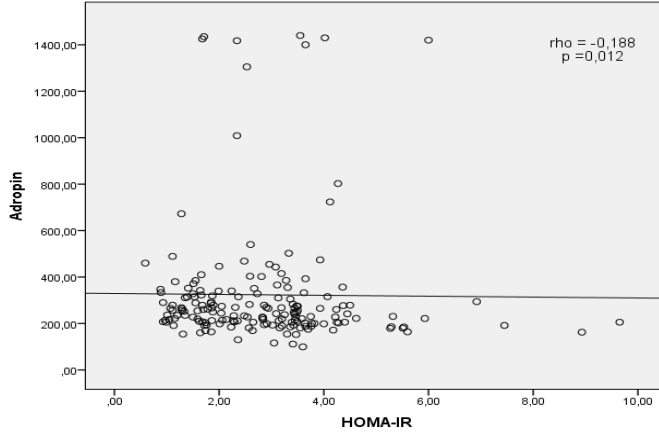
*

Spearman ve Pearson* korelasyon analizi yapılmıştır.

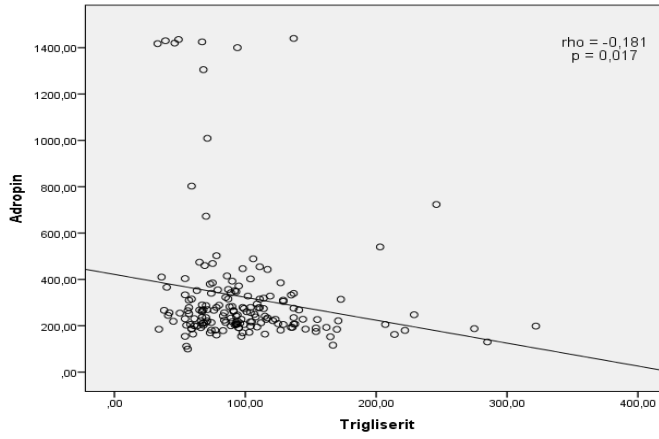
HbA1c: Glikozile hemoglobin, HOMA-IR= [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (μ U/mL)] / 405, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, SDMA: Simetrik dimetilarjinin, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin



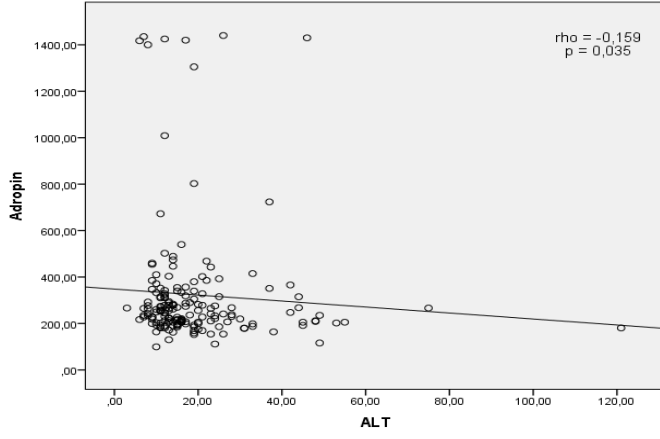
Şekil 18. Çalışma grubunda adropin ve insülin arasındaki korelasyon analizi.



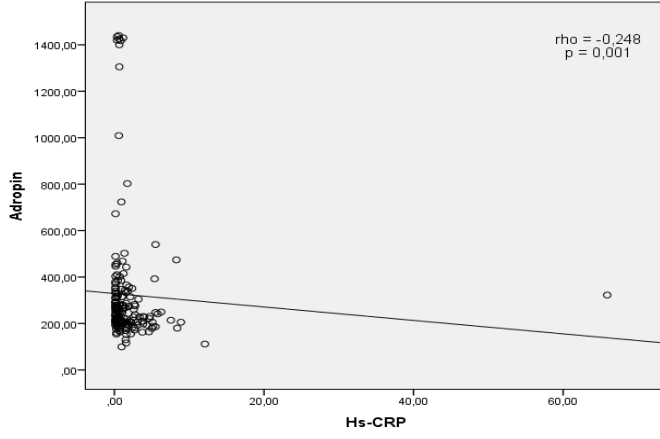
Şekil 19. Çalışma grubunda adropin ve HOMA-IR arasındaki korelasyon analizi.



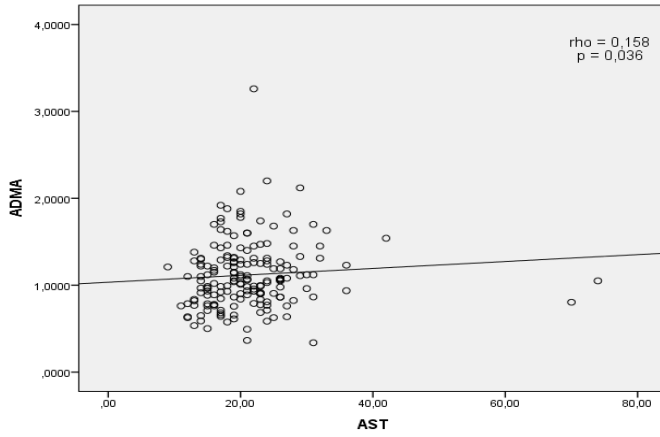
Şekil 20. Çalışma grubunda adropin ve TG arasındaki korelasyon analizi.



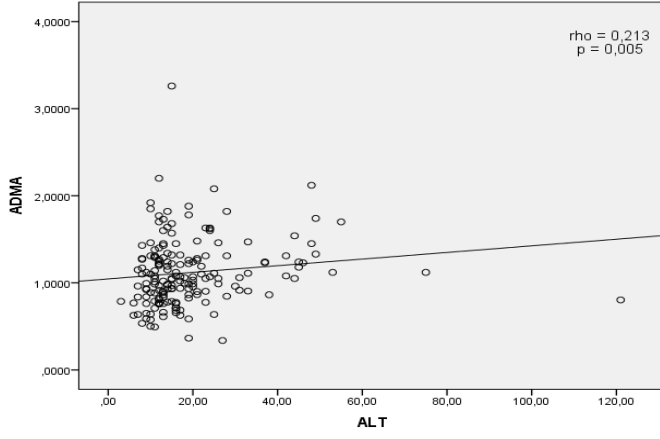
Şekil 21. Çalışma grubunda adropin ve ALT arasındaki korelasyon analizi.



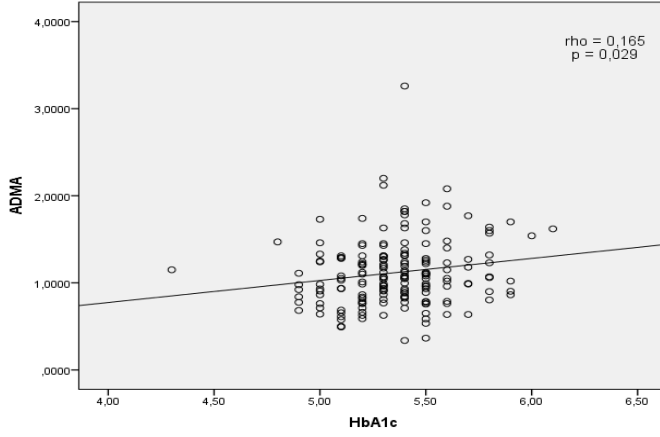
Şekil 22. Çalışma grubunda adropin ve Hs-CRP arasındaki korelasyon analizi.



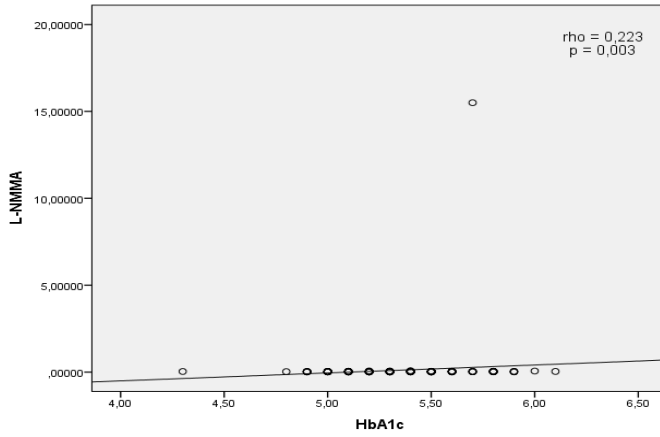
Şekil 23. Çalışma grubunda ADMA ve AST arasındaki korelasyon analizi.



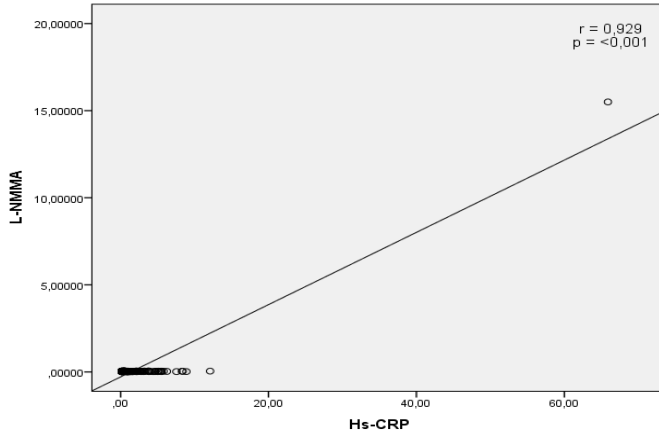
Şekil 24. Çalışma grubunda ADMA ve ALT arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 25. Çalışma grubunda ADMA ve HbA1c arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 26. Çalışma grubunda L-NMMA ve HbA1c arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 27. Çalışma grubunda L-NMMA ve hs-CRP arasındaki korelasyon analizi.

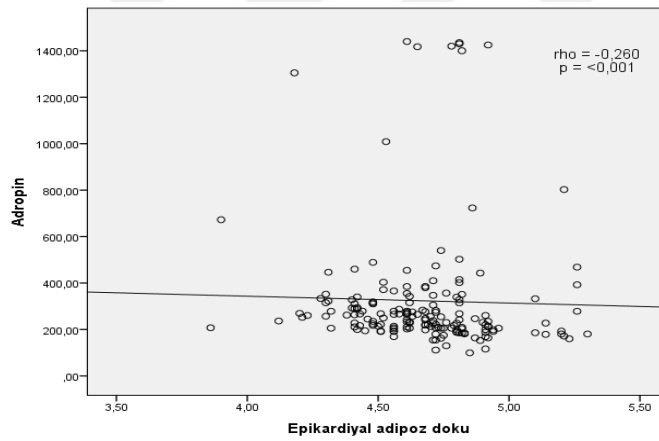
Obez grupta adropin, ADMA, SDMA VE L-NMMA ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 15). Adropin ile EYD ($\rho=-0,260$, $p<0,001$), SVKİ ($\rho=-0,275$, $p<0,001$) ve KİMK ($\rho=-0,259$, $p=0,001$) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, AD ($\rho=0,005$, $p=0,947$) değerleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. ADMA ile EYD ($\rho=-0,018$, $p=0,810$), SVKİ ($\rho=0,025$, $p=0,742$), KİMK ($\rho=0,013$, $p=0,868$) ve AD ($\rho=0,032$, $p=0,673$) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. SDMA ile EYD ($\rho=0,092$, $p=0,226$), SVKİ ($\rho=-0,024$, $p=0,754$), KİMK ($\rho=0,043$, $p=0,572$) ve AD ($\rho=0,020$, $p=0,790$) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. L-NMMA ile EYD ($\rho=-0,176$, $p=0,019$) değerleri arasında negatif korelasyon izlenirken, SVKİ ($\rho=-0,019$, $p=0,806$), KİMK ($\rho=-0,086$, $p=0,254$) ve AD ($\rho=0,000$, $p=0,997$) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

Tablo 15. Obez grupta adropin ve metil arjininler ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon analizleri

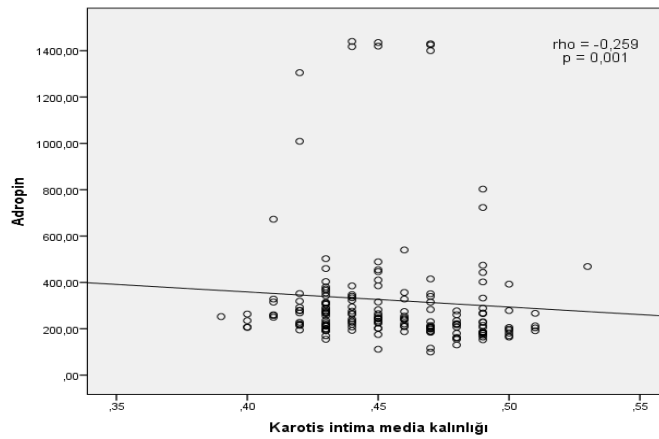
	Adropin, pg/mL		ADMA, $\mu\text{mol/L}$		SDMA, $\mu\text{mol/L}$		L-NMMA, $\mu\text{mol/L}$	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
EYD, mm	-0,260	<0,001	-0,018	0,810	0,092	0,226	-0,176	0,019
SVKİ	-0,275	<0,001	0,025	0,742	-0,024	0,754	-0,019	0,806
KİMK, mm	-0,259	0,001	0,013	0,868	0,043	0,572	-0,086	0,254
AD, ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	0,005	0,947	0,032	0,673	0,020	0,790	0,000	0,997

Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

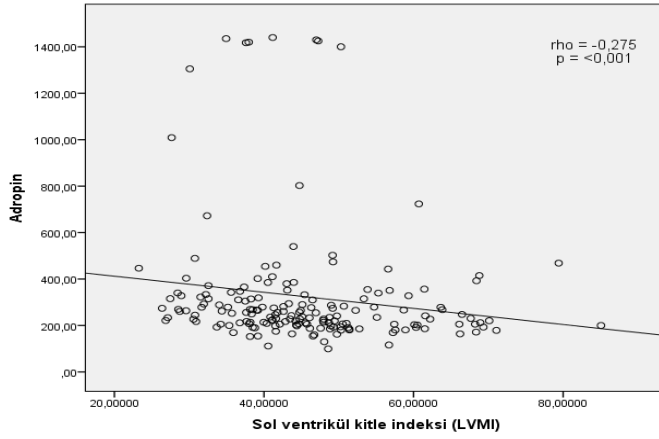
EYD: Epikardiyal yağ dokusu, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AD: Aortik distensibilite, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi ($\text{SVKİ} = \text{SVK} / \text{boy}^{2,7}$), ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, SDMA: Simetrik dimetilarjinin, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin



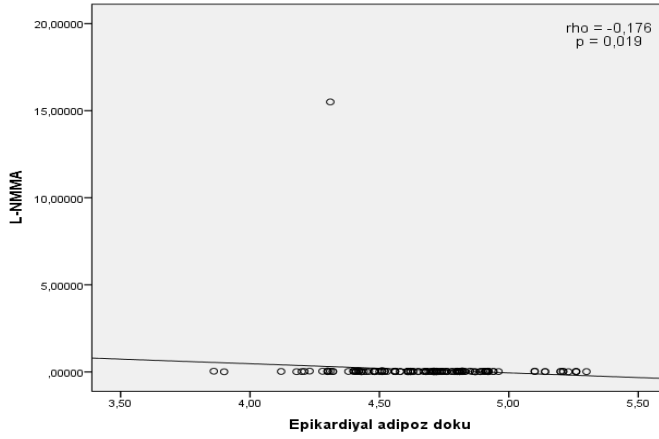
Şekil 28. Çalışma grubunda adropin ve EYD arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 29. Çalışma grubunda adropin ve KİMK arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 30. Çalışma grubunda adropin ve SVKİ arasındaki korelasyon analizi.



Şekil 31. Çalışma grubunda L-NMMA ve EYD arasındaki korelasyon analizi.

Çok değişkenli istatistiksel analizlerde obezite ile ilişkili olan veya ilişkili olabileceği düşünülen olası tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak doğrusal regresyon modeline dahil edildi.

Çoklu doğrusal regresyon analizinde adropin düzeyleri üzerine etkili olan bağımsız değişkenlerin SAB, DAB ve KİMK olduğu ($p < 0,05$); L-NMMA, insülin, hs-CRP ve aortik distansibilite bağımsız değişkenlerinin ise etkilerinin bulunmadığı saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Obez grupta adropin düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	β	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
L-NMMA ($\mu\text{mol/L}$)	-0,158	-9494,468	1271,341	-1,518	0,133
SAB, mmHg	0,252	0,916	11,187	2,342	0,021
DAB, mmHg	-0,386	-18,564	-4,479	-3,251	0,002
İnsülin, $\mu\text{U/mL}$	0,113	-3,823	13,401	1,105	0,272
Hs-CRP, ng/mL	-0,144	-41,755	7,093	-1,41	0,162
KİMK, mm	-0,255	-5598,172	-35,952	-2,013	0,047
AD, ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	0,158	-2448,037	16640,737	1,478	0,143

Backward eliminasyon uygulanmıştır.

β : Regresyon katsayısı, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diyastolik arter basıncı, Hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AD: Aortik distensibilite

Çoklu doğrusal regresyon analizinde ADMA düzeyleri üzerine etkili olan bağımsız değişkenlerin SDMA, BÇ/KÇ, DAB ve HbA1c olduğu ($p < 0,05$); VKİ SSS bağımsız değişkeninin ise etkilerinin bulunmadığı saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Obez grupta ADMA düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	β	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
SDMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,070	0,002	0,138	2,038	0,043
VKİ SSS	-0,041	-0,087	0,005	-1,763	0,080
BÇ/KÇ	1,046	0,030	2,062	2,033	0,044
DAB (mm/Hg)	-0,008	-0,015	-0,001	-2,248	0,026
HbA1c	0,238	0,007	0,470	2,033	0,044

β : Regresyon katsayısı, SDMA: Simetrik dimetilarjinin, VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değeri, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, DAB: Diastolik arter basıncı, HbA1c: Glikozile hemoglobin

Çoklu doğrusal regresyon analizinde SDMA düzeyleri üzerine etkili olan bağımsız değişkenlerin TG, LDL kolesterol ve ADMA olduğu ($p<0,05$); VKİ SSS, BÇ/KÇ, DAB, glukoz ve HOMA-IR bağımsız değişkenlerinin ise etkilerinin bulunmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Obez grupta SDMA düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	β	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
VKİ SSS	0,112	-0,003	0,226	1,929	0,056
BÇ/KÇ	-2,128	-4,370	0,114	-1,874	0,063
DAB (mm/Hg)	0,015	0,000	0,031	1,927	0,056
Glukoz (mg/dL)	0,019	0,000	0,037	1,939	0,054
HOMA-IR	-0,107	-0,221	0,008	-1,842	0,067
Trigliserit (mg/dL)	0,005	0,002	0,008	3,076	0,002
LDL, mg/dL	-0,009	-0,015	-0,002	-2,730	0,007
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,348	0,019	0,677	2,089	0,038

β : Regresyon katsayısı, VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değeri, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, DAB: Diastolik arter basıncı, HOMA-IR= [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin ($\mu\text{U/mL}$)] / 405, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin

Çoklu doğrusal regresyon analizinde L-NMMA düzeyleri üzerine etkili olan bağımsız değişkenlerin BÇ/KÇ, SAB, hs-CRP ve EYD olduğu ($p<0,05$); insülin bağımsız değişkeninin ise etkilerinin bulunmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 19).

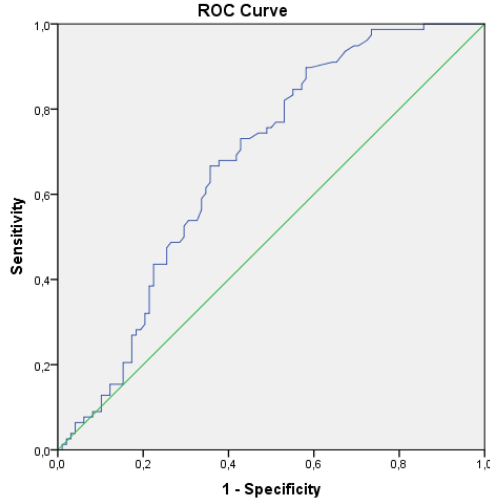
Tablo 19. Obez grupta L-NMMA düzeyleri üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	β	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
BÇ/KÇ	-1,606	-2,557	-0,655	-3,334	0,001
SAB (mm/Hg)	0,006	0,000	0,012	2,070	0,040
İnsülin, $\mu\text{U/mL}$	-0,009	-0,020	0,002	-1,679	0,095
Hs-CRP, ng/mL	0,209	0,198	0,220	36,423	<0,001
EYD, mm	-0,343	-0,629	-0,057	-2,367	0,019

β : Regresyon katsayısı, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, DAB: Diastolik arter basıncı, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, EYD: Epikardiyal yağ dokusu

Obezite tanısında adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA değerlerinin optimum kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüklerini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

Adropin için optimum kesme değeri 248,50 pg/mL olarak alındığında obezite tanısında %66,7 duyarlılık ve %65,0 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 32).

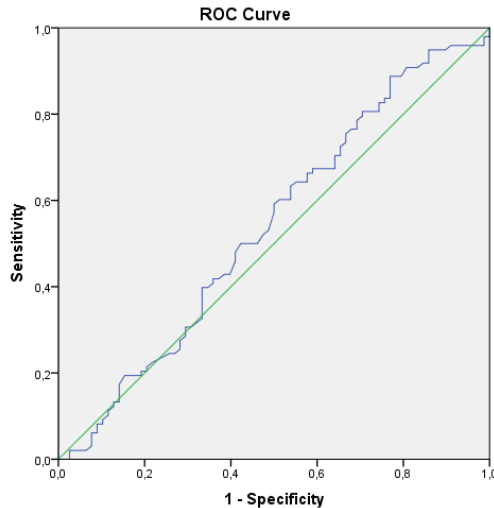


EAA:0,674 (%95CI 0,595-0,753)

p<0,001

Şekil 32. Obezite tanısında adropin için ROC eğrisi

ADMA için optimum kesme değeri 1,090 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında obezite tanısında %50,0 duyarlılık ve %57,7 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 33).

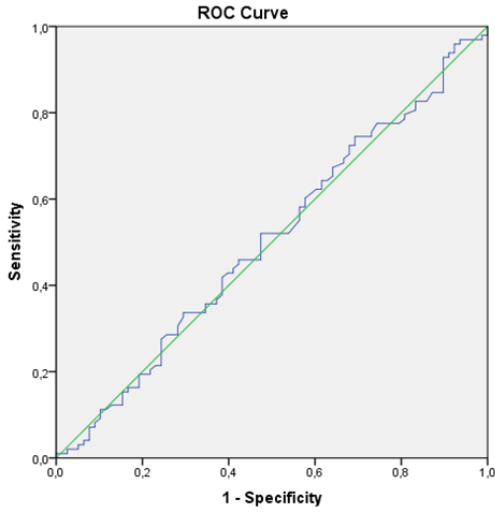


EAA:0,539 (%95CI 0,452-0,626)

p=0,374

Şekil 33. Obezite tanısında ADMA için ROC eğrisi.

SDMA için optimum kesme değeri 0,161 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında obezite tanısında %52,0 duyarlılık ve %52,6 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 34).

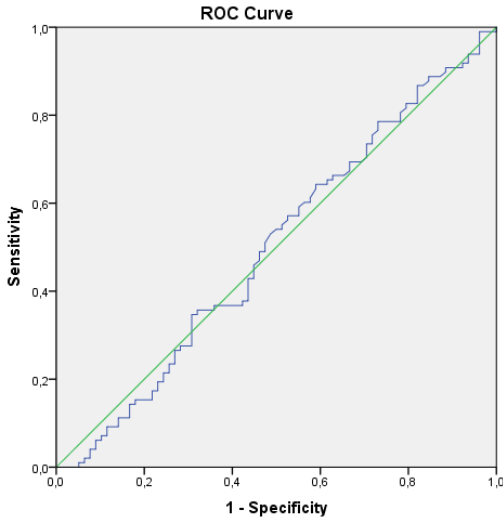


EAA:0,504 (%95CI 0,418-0,590)

p=0,926

Şekil 34. Obezite tanısında SDMA için ROC eğrisi.

L-NMMA için optimum kesme değeri 0,030 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında obezite tanısında %34,7 duyarlılık ve %69,2 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 35).



EAA:0,500 (%95CI 0,413-0,587)

p=1,000

Şekil 35. Obezite tanısında L-NMMA için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin olmak üzere birçok sistemi etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Çocukluk dönemindeki obezitenin ileri yaşlardaki KVH'lar için majör risk faktörlerinden birisi olduğu bilinmektedir (Yerli 2015). Obezite KVH oluşumunda multifaktöryel bir mekanizmayla rol oynamakta, KVH'lar için bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında yüksek kan basıncı, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, yüksek TG ve DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermektedir (Garrison et al 1980, Berchtold et al 1981, Hartz et al 1983, Denke et al 1993). Bu birliktelik nedeniyle, obezitenin KVH'lar için bağımsız bir risk faktörü mü yoksa riskin eşlik eden diğer faktörlerce mi belirlendiği konusunda farklı görüşler bildirilmektedir (Sönmez ve ark 2002). Eckel (1997) tarafından erişkinlerde 14 yıl süre ile yapılan çalışmada, KAH riskinin VKİ 23-25 kg/m² arasında olan orta yaşlı kadınlarda %50, 25-29 kg/m² arasında olan 40-65 yaş aralığındaki erkeklerde ise %70 oranında arttığının saptandığı bildirilmiştir. Obezite kaynaklı riskin erken dönemde saptanarak risk azaltıcı önlemlerin ileri yaşlarda KVH gelişimini azaltacağı belirtilmektedir (Sommer and Twig 2018). Bu nedenle obez çocuklarda KVH riskini belirleyebilmek için birçok klinik ve laboratuvar belirteç kullanılmaktadır (Yudkin et al 1999, Sur et al 2005, Cote et al 2013, Gürsoy 2016, Al-Shorman et al 2018). Ancak mevcut belirteçlerin tek başına yeterli duyarlılık ve seçicilikte olmadığı bildirilmesi nedeni ile yeni parametre arayışları ilgi odağı olmayı sürdürmektedir.

Çalışmamızda obez çocuklarda KVH riskini belirlemede aile öyküsü, yaşam tarzı, antropometrik ölçümler, kan basıncı değerleri, metabolik ve enflamatuvar parametreler, ekokardiyografik ölçümler ile birlikte adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeyleri belirlenerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucumuzda obez grupta aile öyküsü ve yaşam tarzı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Obez grupta antropometrik ölçümler, kan basıncı değerleri, metabolik, enflamatuvar ve ekokardiyografik parametreler ile birlikte adropin değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmiştir. ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeyleri ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Obez grupta adropin düzeyleri ile ilişkili parametrelerin SAB, TG ve SVKİ; ADMA düzeyleri ile ilişkili parametrelerin

SDMA, BÇ/KÇ, DAB ve HbA1c; SDMA düzeyleri ile ilişkili parametrelerin TG, LDL kolesterol ve ADMA; L-NMMA düzeyleri ile ilişkili parametrelerin BÇ/KÇ, SAB, hs-CRP ve EYD olduğu saptanmıştır. Obezite tanısında adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın duyarlılık ve seçiciliklerinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Obezite sıklığının kızlarda daha fazla olduğu bilinmekle birlikte farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (TOÇBİ 2011, Alper ve ark 2018). DSÖ 2009 yılı verilerine göre Türkiye'de cinsiyetlere göre obezite prevalansının erkeklerde %15,6, kızlarda ise %23,9 olduğu bildirilmektedir (WHO 2010). Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP-I) çalışması sonucunda 24788 erişkin arasında obezite prevalansının kadınlarda %30, erkeklerde ise %13 olarak saptandığı bildirilmiştir (Tekün 2015). Türkiye beslenme ve sağlık araştırmaları 2010 verilerine göre Türkiye'de 19 yaş ve üzeri kişilerde obezite sıklığının kadınlarda %41,0 iken erkeklerde %20,5 saptandığı bildirilmiştir (TBSA 2014). Ancak özellikle çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Alper ve ark. (2018) tarafından 5-19 yaş arası 100086 kız ve 108491 erkek çocuğu içeren 43 çalışmanın incelenmesi sonucunda, obezite prevalansının kızlarda %5 ve erkeklerde %5,5 olarak saptandığı bildirilmiştir. Aksakal ve Oğuzöncül (2017) tarafından 13-22 yaş arası 2201 öğrenci ile yapılan obezite çalışmasında, obez öğrencilerin %13,2'sinin erkek, %0,3'ünün ise kız olduğu bildirilmiştir. Yılmaz ve ark. (2018) tarafından 14-17 yaş arası 1072 adölesan ile yapılan çalışmada obezite sıklığının erkeklerde %4,6 iken, kızlarda %3,5 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda obez grubun %69,3'ü kız, %30,7'si erkek idi. Ancak çalışmamızın prevalans çalışması olmaması nedeni ile sonuçlarımıza göre cinsiyetle ilgili yorum yapılamamıştır.

Obezitenin 6-12 ay, 4-6 yaş ve pubertal dönemlerde artış göstermekle birlikte her yaş grubunda görülebileceği bildirilmektedir (Camcı 2010). Bir yaşından sonra çocukların hareketlerindeki artış ile birlikte obezite oranında düşme gözlemlendiği belirtilmektedir (Günöz 2002). Adölesan dönemde özellikle kızlarda vücuttaki yağ dokusunda artış gözlenmektedir (Deniz 2015). Leung ve ark. (1995) tarafından 3-18 yaş arası çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmada, 5 yaşından sonra obezite prevalansında artış olduğu; erkeklerde 11 yaşında, kızlarda ise 8 yaşında en yüksek seviyeye ulaştığı belirtilmiştir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010

raporuna göre; obezite sıklığının 0-5 yaş arası çocuklarda en yüksek 19-24 aylarda %15,0 ve 6-18 yaşlarda %8,2 bulunduğu bildirilmiştir (TBSA 2014). Daha homojen bir grup oluşturabilmek amacı ile çalışmamıza 8-18 yaş arası obez çocuklar dahil edilmiş olup yaş ortalaması $13,00 \pm 2,40$ yıl olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürde yapılan çalışmalara benzer şekilde çocuklarda obezitenin adölesan dönemde daha belirgin olduğunu desteklemektedir.

Fast food, karbonhidrattan zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı, enerji-yoğun beslenme tarzı obeziteye yol açan en önemli faktörlerden birisidir (TEMD 2019). Literatürde pek çok çalışmada diyet ve fazla kiloluluk/obezite gelişim riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Ludwig et al 2001, Çağlayan 2010, Wijnhoven et al 2015). Son yıllarda probiyotikler üzerine yapılan çalışmalarda probiyotiklerin bağırsak florasını değiştirdiği, enerji ile ilgili protein ekspresyonlarını etkilediği, ağırlık artmasını önlediği ve ağırlık kaybına neden olduğunun gözlemlendiği bildirilmektedir (Arslan 2014). 18 yaş ve üzeri fazla kilolu veya obez bireylerde probiyotiklerin vücut ağırlığı, VKİ ve yağ yüzdesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaların meta analizinde, probiyotik kullanımının vücut ağırlığını $-0,60$ kg ve VKİ'yi $-0,27$ kg/m² azalttığı bildirilmektedir (Borgeraas et al 2018). Tüketim araştırması çalışmalarında, en fazla tüketilen probiyotik besinin yoğurt olduğu belirtilmektedir (Yabancı ve Şimşek 2007). NHANES 1999-2014 verilerinin kullanıldığı çalışmada, obezite prevalansının yoğurt ile probiyotik alan grupta probiyotik almayan gruba göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Lau et al 2019). Mozaffarian ve ark. (2011) tarafından 120877 erişkinin dört yıllık aralıklarla yaşam tarzı faktörleri ve kilo değişiklerinin değerlendirildiği çalışmada, ağırlık değişimi ile yoğurt alımının negatif ilişkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda ise literatürdeki çoğu çalışmanın aksine obez grupta yoğurt tüketim sıklığının kontrol grubu ile benzer olduğu bulunmuştur ($p=0,724$). Yoğurt ile yapılan çalışmalarda yoğurt içindeki probiyotik miktarının standardize edilememesinin en önemli problem olduğu dikkati çekmektedir. Özellikle uzun süreli muhafaza edilebilmesi için kullanılan katkı maddelerinin probiyotik miktarlarına etkileri ile ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. Katkı maddesi ilaveli yoğurt kullanımının da oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışma sonuçlarımızda obez grupta yoğurt tüketim alışkanlığının normal kilolularla benzer bulunduğunu düşünmekteyiz.

Fiziksel aktivite azlığı ve obezite ilişkisi çocuk ve erişkinlerde bilinen bir durumdur. (Mentes ve ark 2011). Aktivite azlığının, obezitenin bir nedeni olabileceği gibi obeziteye eşlik eden bir durum da olabileceği ve kısır bir döngüye yol açabileceği bildirilmektedir (Çağlayan 2010). Çocukluk döneminde spor yapma alışkanlığı kazanılmasının yaşamın ilerleyen yıllarında fiziksel, fonksiyonel ve metabolik sağlık risklerinin düşürülmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (Taşkınöz 2011). Çocukluk çağı obezitesinin önlenmesinde spora katılımın yararlı olduğu, fiziksel aktivite düzeyi yüksek olan çocuklarda obezite sıklığının daha düşük olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir (Ağca ve Koçoğlu 2010, Khalife et al 2014, Laurson et al 2014). Çalışma sonuçlarımızda ise obez ve obez olmayan çocuklar arasında spor yapma konusunda anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,168$). Ancak obez ve kontrol gruplarında spor yapmama oranının sırasıyla %77,3 ve %84,6 olması, çocuklarda spor alışkanlığının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Uyku süresinin obezite ile ilişkisi birçok çalışmada belirtilmektedir (Jiang et al 2009, Akova ve Koçoğlu 2018). Kısa uyku süresinin obezite, İD, DM ve KVH gelişimine katkıda bulunabilecek metabolik değişikliklerle sonuçlanabildiği bildirilmektedir (Heslop et al 2002, Gottlieb et al 2005, Taheri 2006). Ayrıca obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonların uykuyu olumsuz etkileyerek kısır bir döngü oluşabileceği de belirtilmektedir (Cooper et al 2018). Avon Ebeveynler ve Çocukların Boylamsal Çalışması (Avon Longitudinal Study of Parents And Children)'ndan bir analizde, 30 aylık bebekteki kısa uyku süresinin 7 yaşındaki obezite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Reilly et al 2005). Erken yaşta uyku kaybının iştah ve enerji harcamasını düzenleyen hipotalamik mekanizmaları önemli ölçüde etkileyebileceği bildirilmektedir (Taheri 2006). Cappuccio ve ark. (2008) tarafından yapılan meta analizde, çocuklarda ve erişkinlerde kısa süreli uyumanın obezite riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Chaput ve ark. (2006) tarafından 5-10 yaş arasında 422 öğrenci ile yapılan çalışmada, 8-10 saat uyuyanlardaki obezite riskinin 10,5-11,5 saat uyuyanlara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalardan farklı olarak 40 yaş altı kadınlar ile yapılan bir çalışmada, kısa süreli uyuyanlar gibi uzun süreli uyuyanlarda da obezite sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Theorell-Haglöw et al 2014). Çalışmamızda obez ve obez olmayan çocuklar arasında uyku düzeni konusunda anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,530$). Hem

çalışmamızın geniş bir vaka serisinde yapılmamış olması hem de çalışmamızda uyku süresi sorgulanmamış olmasının sonuçlarımızı etkileyen faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

Sigara içenlerin daha az kilo aldığı düşüncesinin, adölesanlar arasında sigara içmeye başlama nedenlerinden olduğu belirtilmektedir (Potter et al 2004). Ancak sigara dumanına aktif ya da pasif olarak maruz kalma durumu çeşitli toksik kimyasal maddelerin vücuda girişine neden olmaktadır. Toksik kimyasal madde maruziyetindeki artış, hormon sinyal yolağını etkileyerek adiposit biyolojisinde değişiklik ve obezitede artış ile sonuçlanabilmektedir (Göney ve Yalçın 2019). Deneysel çalışmalarda birçok kimyasal madde ile birlikte sigara içerisindeki polisiklik aromatik hidrokarbonların obezojenik etkisinin olabileceği bildirilmiştir (Grün and Blumberg 2009, Göney ve Yalçın 2019). Irigaray ve ark. (2006) tarafından yapılan hayvan çalışmasında, polisiklik aromatik hidrokarbon maruziyetinin lipolizi engelleyerek vücut ağırlığında artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Gebelik döneminde sigara kullanmış olan annelerin çocuklarında, hiç sigara içmemiş annelerin çocuklarına göre aşırı kiloluluk ve obezitenin görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (Reilly et al 2005, Al Mamun et al 2006). Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre; 700 milyon çocuk tütün dumanına maruz kalmakta ve her yıl 165000 çocuk pasif etkilenimin yol açtığı solunum yolu enfeksiyonları sebebiyle, 5 yaşından önce hayatını kaybetmektedir. Bu durumu engellemek amacı ile 5727 sayılı "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun" 03 Ocak 2008 tarihinde kabul edilerek, başta çocuk ve gençler olmak üzere tüm toplumun pasif maruziyetten korunması amaçlanmıştır (tutun.mucadele@saglik.gov.tr 2016). Son zamanlarda sigara paketleri üzerine yerleştirilen uyarıcı yazılarla sigaranın sağlığa zararlı etkileri ile ilgili toplumu bilinçlendirici faaliyetler başlatılmıştır (Özkaya ve ark 2009). Ayrıca ülkemizde gerçekleştirilen Dumansız Hava Sahası Uygulaması ile birlikte kapalı alanlardaki partikül miktarlarında (kamusal alanlarda %57,1-%97,2, hastanelerde %75,4, alışveriş merkezlerinde %88,7, özel işletmelerde %77-%90,3) ciddi azalmalar tespit edilmiştir (<https://havanikoru.saglik.gov.tr>). Ancak çalışmamızda tüm bu verilerin aksine ailede sigara kullanımı obez grupta %62,2 ve kontrol grubunda %60,3 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark

bulunmamıştır ($p=0,876$). Sonuçlarımız ülkemizde alınan tüm önlemlere rağmen sigara kullanım oranlarının yüksek olduğunu desteklemektedir. Obez grupta obezite süresinin ortanca 4 yıl gibi kısmen uzun olmayan bir süre olmasının henüz ailede sigara kullanımı ile ilişki oluşmamasının nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Aile öyküsünün KAH için önemli risk faktörlerinden birisi olduğu bilinmektedir. KAH için pozitif aile öyküsü olanlarda koroner ateroskleroz sıklığının 1,7 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Neal 2007). Ailede erken yaşta AMI öyküsü bulunmasının çocuklarda KVH risk faktörlerinden olduğu belirtilmektedir (Rumboldt et al 2003). Grotto ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada, anne-babanın her ikisinde de KAH öyküsü olan kişilerde daha yüksek VKİ hesaplandığı ve obez olma risklerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak Sönmez ve ark. (2002) tarafından 617 erişkinde yapılan çalışmada ise, KAH bulunan fazla kilolu ve obez gruplar arasında erken KAH aile öyküsünün benzer bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ailede kalp hastalığı öyküsü obez ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur ($p=0,422$). Literatürde aile öyküsü anlamlı bulunan çalışmaların genellikle erişkinlerde yapıldığı görülmektedir. Yaş arttıkça KVH riskinde artış olduğu bilinen bir durumdur. Çocukların anne baba yaşlarının erişkinlere göre düşük olmasının, çalışmamızda KVH öyküsünün obez ve kontrol gruplarında benzer bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gestasyonel DM, fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve sıklıkla makrozomiye neden olabilen bir durumdur (Arvas 1993). Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla geçerek fetusta hiperglisemiye neden olmakta ve fetal pankreastan insülin salınımını artırmaktadır. Diyabetik annenin bebeği, insülinin fetüs üzerindeki anabolizan etkisi ile aşırı yağ birikimi ve kilo artışı sonucu makrozomik olarak doğabilmektedir (Güvenç ve Güzeltaş 2017). Makrozomik doğumun çocukluk çağı obezitesi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Reilly et al 2005). Plagemann ve ark. (1999) tarafından yapılan hayvan çalışmasında, fetal hiperinsülineminin hipotalamik nörotransmitterlerin ekspresyonunu değiştirmesi sonucu yavrularda hiperfajiye ve ağırlık artışına yol açabildiği belirtilmiştir. Çalışmamızda obez grupta annede gestasyonel DM öyküsü kontrol grubu ile benzer bulunmuştur ($p=0,474$). Ancak obez grupta doğum ağırlığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu

gözlenmiştir ($p=0,005$). Bu sonuç yeterli takibi yapılamayan gebelerde fark edilmeyen gestasyonel DM tablosu ve doğum ağırlığında artışın olabileceğini düşündürmektedir.

Vücut kitle indeksi vücut kompozisyonunu belirlemede ucuz, basit ve hata oranının diğerlerine göre daha az olması nedeniyle sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir (Sarria et al 2001). VKİ'nin obezitede kardiyovasküler risk göstergesi olarak da kullanılabilmesi belirtilmektedir. Ford ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada VKİ ile KVH risk faktörleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca BÇ, santral obeziteyi değerlendirmek için yaygın kullanılan bir ölçümdür (Magalhães et al 2014). Santral obezitenin KVH'lar ile genel obeziteden daha güçlü bir ilişkisinin olduğu bildirilmektedir (Savva et al 2000). Visseral yağ dokusunun subkutan yağ dokusuna göre insülin direnci ve metabolik sendrom üzerine daha etkili olması nedeni ile VKİ'ye göre BÇ ve BÇ/KÇ oranının metabolik riskin değerlendirilmesinde daha iyi belirteçler olabileceği bildirilmektedir (Cameron et al 2013, Després and Lemieux 2006). Obezitede TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü aterosklerotik dislipidemi olarak tanımlanmakta ve özellikle santral yağlanma arttıkça bu riskin arttığı belirtilmektedir (Caprio et al 1996). Visseral yağlanma kardiyometabolik riskle pozitif korelasyon gösterirken, kalça çevresinin kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Cameron et al 2013, Bigaard et al 2004, Heitmann et al 2004). VKİ SSS ile BÇ persantili arasında pozitif ilişki bulunduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (Yang et al 2006a, Guzmán-Guzmán et al 2015, Hanh et al 2017, Kürekçi 2019). Snijder ve ark. (2004) tarafından 11 247 erişkinde yapılan çalışmada, geniş BÇ'nin DM, KVH ve erken ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çağlayan ve ark. (2010) tarafından 8-18 yaş aralığında 20 obez, 20 fazla kilolu ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada, BÇ'nin obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptandığı bildirilmiştir. Caprio ve ark. (1996) tarafından 14 obez ve 10 obez olmayan adolesan kız ile yapılan çalışmada, obezlerin obez olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek BÇ/KÇ oranına sahip olduğu ve obez kızlarda kardiyovasküler risk faktörlerinin BÇ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda VKİ SSS yanında obez grupta BÇ ve BÇ/KÇ oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Sonuçlarımız

literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çocuklarda santral obezitenin ön planda olduğunu desteklemektedir.

Normalden yüksek doğum ağırlığının çocukluk çağındaki obezite için potansiyel risk faktörlerinden birisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Reilly et al 2005, Jones-Smith et al 2007, Hawkins et al 2009, Rooney et al 2011). Qiao ve ark. (2015) tarafından 9-12 yaşları arasında 5141 çocuk ile yapılan çok merkezli, kesitsel çalışmada, yüksek doğum ağırlığı ile çocukluk çağı obezitesi arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. Nemecek ve ark. (2017) tarafından 0-15 yaşları arasında 600 pediatrik hasta ile yapılan çalışmada daha yüksek doğum ağırlığının çocuklukta aşırı kilo ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Zhang ve ark. (2013) tarafından 1098 sağlıklı yenidoğanda doğum ağırlığı ve 24. ay ağırlığının incelendiği çalışmada, makrozomik doğan bebeklerin 24. ayda %80-85 oranında obez/fazla kilolu olabileceği bildirilmiştir. Doğum ağırlığı genellikle annelerin gebelik öncesi beslenme durumu, annenin metabolik düzeyi ve kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir (Wang et al 2018). Switkowski ve ark. (2016) tarafından anne VKİ'sinin, gebelik dönemindeki vücut ağırlığı kazanımının bebeğin doğum ağırlığıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu ve doğum ağırlığının da ileriki yaşlarda obezite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Jiang ve ark (2009) tarafından 3-4 yaşları arasında 1311 çocuk ile yapılan çalışmada, yüksek doğum ağırlığının obezite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde obez grubun doğum kilolarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,005).

Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olması yanında, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerine de yol açabildiği bilinmektedir (Seravalle and Grassi 2017). Hipertansiyonun patogeneğinde, artan renal tübüler reabsorpsiyon ve sodyum retansiyonu ile ekstrasellüler sıvı artışı, volüm yüklenmesi, aşırı gıda alımı, katekolaminlerin salınımında artış ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu suçlanmaktadır (Raj 2012, Thaman and Arora 2013). Hipertansiyon konsantrik ve eksantrik sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte elektrofizyolojik değişiklikleri tetikleyerek KVH riskinde artışa neden olabilmektedir (Reisin and Jack 2009). Bogalusa kalp çalışmasında obez adölesanların erişkin dönemde hipertansif olma riskinin, obez olmayanlara göre 8,5 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (Freedman et al

1999). Wühl (2019) tarafından yapılan DSÖ ve Dünya Obezite Federasyonunun 1993-2018 yılları arasındaki yayınlarının incelendiği çalışmada, vücut ağırlığı ile kan basıncının yakından ilişkili olduğu, obezite ile ilişkili HT'nin, obezitede kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmesine daha fazla katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Zhu ve ark. (2005) tarafından 43 obez ve 28 obez olmayan okul çağı çocuklarında yapılan çalışmada, obezitenin HT ve dislipidemiyle beraber erken ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Soylu ve ark. (2000) ile Arslan ve ark. (2003) tarafından ilk okul çocuklarında yapılan çalışmalarda, SAB ve DAB ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmektedir. Öktem ve ark. (2010) tarafından 39 obez ve 32 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada SAB ve DAB değerlerinin obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Gruber ve ark. (2008) tarafından 8-21 yaşlar arasında 68 obez ve 68 normal kilolu çocuk ve gençler ile yapılan çalışmada, SAB ve DAB değerlerinin obez grupta normal kilolulara göre anlamlı şekilde yüksek bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara banzer şekilde obez grupta SAB (p=0,001) ve DAB (p=0,003) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımız, KVH risk belirteci olarak kabul edilen kan basıncı parametrelerinin çocuklarda obezite ile ilişkilerini desteklemektedir. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının en aza indirilebilmesi için obezitesi olan riskli çocuk ve adölesanlarda erken dönemde kan basıncı yüksekliklerinin tespit edilmesi önemlidir (Öktem 2010).

Abdominal yağ dokusundan yüksek düzeyde salınan serbest yağ asitlerinin, karaciğerde VLDL kolesterol yapımı ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olarak karaciğer metabolizmasında bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir (McCarty 2003). Bu durum hiperinsülinemi, İD ve dislipidemi gelişimine neden olmaktadır (Alemzadeh et al 2006). İnsülin direncinin; obezite ile HT, dislipidemi, KAH ve tip 2 DM arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir (Onat 2003). Literatürde VKİ ile HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır (Sangun ve ark 2011, Kurtoğlu ve ark 2012, Romualdo et al 2014, Kürekçi 2019). Gruber ve ark. (2008) tarafından 68 obez ve 68 normal kilolu çocuk ve gençler ile yapılan çalışmada, obez çocuklarda açlık glukozunda önemli ölçüde artış olmadan insülin ve HOMA-IR düzeylerinde artış

saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda serum glukoz düzeyleri obez ve kontrol gruplarında benzer bulunurken ($p=0,856$), insülin ve HOMA-IR düzeyleri obez grupta anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Obezitenin erişkinlerde DM ile ilişkisi bilinen bir durumdur (Chobot et al 2018). Abbasi ve ark. (2017) tarafından 2-15 yaş arası 369 362 DM tanılı hasta ile yapılan çalışmada hastaların %47,12'sinin obez ve %4,3'ünün normal kilolu olduğu bildirilmiştir. Yücel ve ark. (2016) tarafından kilo fazlalığı ile poliklinik başvurusu olan 6-16 yaşları arasında 122 çocukta yapılan retrospektif çalışmada, VKİ ile HbA1c değeri arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda HbA1c değerlerinin obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Sonuçlarımız obez çocuklarda normal kilolulara göre DM riskinde anlamlı artış olduğunu desteklemektedir.

Lipit profilindeki bozuklukların çocukluk çağında başlayan obezite ile ilişkili KVH riskini etkileyen önemli parametrelerden olduğu bildirilmektedir (Atabek ve ark 2006). Otopsi çalışmalarında koroner aterosklerozun çoğunlukla çocukluk yaşlarında başladığı ve bunun artmış total, LDL, VLDL ve azalmış HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Freedman et al 1999). Obezlerde serum TG ve total kolesterol düzeylerindeki artış ile HDL kolesterol düzeylerindeki düşmenin, yağ dokusunda fazla miktarda TNF- α ve İL-6 gibi sitokinlerin üretimi ve LPL akvitesindeki artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Nilsson-Ehle 1981). Abdominal yağ dokusundan yüksek düzeyde salınan serbest yağ asitleri karaciğerde VLDL yapımına ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olmaktadır (McCarty 2003). Bu durum karaciğer metabolizmasında bozulma, hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olmaktadır (Deniz 2015). Wattigney ve ark. (1991) tarafından 5-26 yaşları arası 3331 çocuk ve genç erişkin ile yapılan çalışmada, obez çocuklarda serum total kolesterol, TG, LDL kolesterol düzeylerinin yüksek ve HDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Deniz tarafından 8-16 yaşları arasında 50 obez ve 29 sağlıklı obez olmayan çocukta lipit profillerinin karşılaştırıldığı çalışmada, obez grupta LDL ve total kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak düşük saptandığı ve TG düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (Deniz 2015). Sur ve ark. (2005) tarafından 12-13 yaşlarındaki 1044 çocuk ile yapılan

çalışmada, fazla kilolu erkek çocuklarda normal kilolu erkek çocuklara göre serum LDL, total kolesterol ve TG düzeyleri daha yüksek, fazla kilolu kız çocuklarda normal kilolu kız çocuklara göre serum TG düzeyleri daha yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Lipit düzeylerinin ırk, cinsiyet ve pubertal safhaya göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir (Dai et al 2009). Eissa ve ark. (2016) tarafından 8, 11 ve 14 yaşlarında toplam 678 çocukta yapılan çalışmada, puberte döneminde tüm gruplarda plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde düşme; erkeklerde HDL kolesterolde düşme, TG düzeylerinde yükselme; kızlarda ise HDL kolesterol ve TG düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda TG ve LDL kolesterol düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ($p<0,001$, $p=0,026$), HDL kolesterol düzeyleri ise düşük ($p<0,001$) bulunmuştur. Obez ve kontrol gruplarında total kolesterol düzeyleri ise benzer bulunmuştur ($p=0,164$). Gruplar arasında total kolesterol düzeylerinin benzer bulunmasının, çalışma grubunda prepubertal ve pubertal çocukların birlikte bulunması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. LDL kolesterol ve TG yüksekliği nedeninin fast food, yağlı ve yüksek kalorili gıda tüketiminin artması ve obez bireylerdeki yüksek insülin düzeylerinin lipit metabolizması üzerine olumsuz etkileri ile ilişkili olabileceğini kanaatindeyiz.

Çocukluk çağı obezitesinin NAYKH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Kliethermes et al 2017). NAYKH'nın kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmakla birlikte olası komplikasyonlardan dolayı tanıda USG sıklıkla kullanılmaktadır (Kürekçi 2019). Obez çocukların yaklaşık %25'inde USG'de steatohepatoz görüldüğü bildirilmektedir (Taylor et al 2000). Steatohepatozda AST ve ALT değerlerinin her ikisinde 2-4 kata kadar artış görülebileceği belirtilmekle beraber, ALT yüksekliğinin en iyi göstergelerden birisi olduğu bildirilmektedir (Strauss et al 2000, Lavine and Schwimmer 2004). Birçok çalışmada obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre daha yüksek ALT düzeyinin saptandığı bildirilmiştir (Purcell et al 2013, Kliethermes et al 2017, Kürekçi 2019). Uysal ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada, obezite düzeyindeki artışla birlikte ALT değerlerinin arttığı, AST değerlerinin ise değişmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda Uysal ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde obez grupta kontrol grubuna göre ALT düzeyleri anlamlı şekilde yüksek ($p<0,001$) bulunurken AST düzeylerinde

($p=0,472$) anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız obez çocuklarda hepatosteatoz bulunabileceğini ve bu nedenle ek değerlendirmelerin yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Obezite, kaynağını adipoz dokudan alan sistemik enflamasyon ile ilişkilendirilmektedir (Karakoç ve ark 2019). Yağ doku tarafından salgılanan TNF- α ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin karaciğerde CRP üretimini uyararak kronik, sublinik bir sistemik enflamasyonu tetiklediği bildirilmektedir (Huffman et al 2010, Unek ve ark 2010). CRP'nin aterogenez bölgelerinde arteriyel intimada biriktiği ve aterogenezin tüm basamaklarında aktif olarak yer aldığı gösterilmiştir (Torzewski et al 2000). Artan VKİ ile beraber enflamatuvar mediyatörlerin salınımı da artmakta ve bu gelişen sessiz enflamasyon, obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olmaktadır (Keskin ve ark 2005). Daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini ölçebilen hs-CRP testlerinin geliştirilmesi, enflamasyon düzeyi düşük olan hastaların da saptanabilmesine ve ateroskleroz gibi kronik hastalıkların araştırılmasına olanak sağlamıştır (Hancı ve ark 2012). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda obezlerin, hem normal kilolu hem de fazla kilolu bireylere göre daha yüksek CRP/hs-CRP seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (Visser et al 1999, Unek ve ark 2010, Hancı ve ark 2012). Hiura ve ark. (2003) tarafından yaş ortalaması 11,2 yıl olan 86 obez ve 58 obez olmayan erkek çocuk ile yapılan çalışmada, hs-CRP düzeylerinin obez çocuklarda obez olmayan çocuklara göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Yang ve ark. (2006b) tarafından 8-17 yaşları arasında 70 obez ve 30 obez olmayan çocuk ve adölesan ile yapılan çalışmada, obez çocuk ve adölesanlarda serum hs-CRP düzeyinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Bu iki çalışma; hs-CRP'nin aterosklerotik hastalığa neden olabilecek çocukluk çağı obezitesinin belirteçlerinden birisi olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda her iki grupta da hs-CRP değerleri normal sınırlar içinde bulunmakla birlikte, obez grupta hs-CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Sonuçlarımız obez çocuklarda klasik serum CRP düzeyi yerine hs-CRP düzeylerinin çalışılması gerektiğini destekler niteliktedir.

Homosistein, metiyoninin metabolik bir ürünüdür ve oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve trombozun uyarılması gibi birçok vasküler etkiye sahiptir (Haynes 2002). Homosistein düzeylerindeki yükselmenin ateroskleroz gelişiminde risk

faktörü olduğu bilinmektedir (Topaloglu ve ark 2013). Homosisteinin aterosjenik etkisi, endotel hücreleri ve bunların işlevleri üzerindeki sitotoksik etkisiyle açıklanmaktadır (İşgüven ve ark 2016). Hiperhomosisteinemi kardiyak olaylar, ani ölüm, serebrovasküler olaylar, esansiyel HT, koroner, karotid, serebral ve periferik arter hastalığı, venöz ve pulmoner tromboembolizm risklerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Nygård et al 1995, Graham et al 1999, Kalra 2004). Marchesini ve ark. (2002) tarafından 17-64 yaş arası erişkinlerde yapılan çalışmada, homosistein düzeylerinin obez bireylerde normal popülasyona göre orta derecede arttığı, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu, ancak obezitenin şiddetine göre fark bulunmadığı bildirilmiştir. Konukoğlu ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada obez diyabetiklerde plazma homosistein konsantrasyonlarının obez olmayan diyabetiklere göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Tungtrongchitr ve ark. tarafından 149 obez ve 113 obez olmayan erişkin ile yapılan çalışmada, homosistein düzeylerinin fazla kilolu grupta normal kilolu gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Tungtrongchitr et al, 2003). Şanlıer ve ark. tarafından 19-23 yaşlar arası 355 öğrenci ile yapılan çalışmada, vücut ağırlığı arttıkça homosistein düzeyinin de arttığı bildirilmiştir (Sanlier ve Yabancı, 2007). Abacı ve ark. (2012) tarafından 7-17 yaşlar arası 40 obez ve 20 normal kilolu çocuk ile yapılan çalışmada, obez grupta homosistein düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Narin ve ark. (2005) tarafından 7-17 yaşlar arası 100 obez ve 77 normal kilolu çocuk ile yapılan çalışmada, obez grupta plazma homosistein düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarının aksine Huang ve ark. tarafından obez şizofren erişkin hastalarda yapılan çalışmada, homosistein düzeyleri ile VKİ değerleri arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (Huang et al, 2020). Wang ve ark. (2019) tarafından orta yaşlı kadınlarda obezite ile hiperhomosisteinemi riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, santral obezite ile hiperhomosisteinemi arasında pozitif ilişki saptanırken, genel obezite ile arasında negatif yönde ilişki saptandığı bildirilmiştir. Ganji ve ark. tarafından yapılan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması çok değişkenli varyans analizi sonuçlarında serum homosisteinin VKİ ile negatif bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (Ganji and Kafai 2003). Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin genetik kusurları yanında folat, vitamin

B6, B12 eksikliği, metiyoninden zengin diyet, sigara, kahve, alkol kullanımı, vücutta civa gibi ağır metal birikmesi, tiroid ve böbrek disfonksiyonu gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir (Faeh et al 2006, Currò et al 2014, Ganguly and Alam 2015). Ülkemizde 9-12 yaşları arasında 203 çocukta yapılan çalışmada, vitamin B12 eksikliği prevalansının %10,8 olduğu bildirilmiştir (Koç ve ark 2005). Bu yüksek orandaki vitamin B12 eksikliğinin homosistein düzeylerini etkilemesi muhtemeldir. Çalışmamızda Huang ve ark. (2020), Wang ve ark. (2019) ile Ganji ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmalara benzer şekilde homosistein düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p=0,013). Sonuçlarımız obez çocuklarda homosistein düzeylerinin B12 vitamini düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesinin güvenilirliğini artıracakını düşündürmektedir.

Epikardiyal yağ dokusu, SVKİ ve KİMK KVH riskinin belirlenmesinde kullanılan noninvaziv yöntemlerdendir (Asik ve ark 2013, Mehta 2016, İşgüven ve ark 2016). Bu parametrelerin VKİ, dislipidemi, insülin direnci ve diğer metabolik parametrelerle ilişkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Cote et al 2013, Varleta et al 2013). Ekokardiyografi ile saptanan ve özellikle koroner damarlar etrafında olmak üzere kalbin çevresinde biriken EYD miktarının visseral adipozitenin bağımsız bir prediktörü olabileceği bildirilmektedir (Alp ve ark 2014). Anormal epikardiyal yağ, direk veya indirek yolla endoteli etkileyebilmektedir. Epikardiyal yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna kıyasla daha yüksek serbest oksijen radikalleri ve düşük katalaz aktivitesinin bulunduğu bildirilmiştir (Salgado-Somoza et al 2010). Epikardiyal yağ dokudan eksprese edilen tip 2 fosfolipaz A2 enziminin subendotelyal aralıkta LDL birikimine neden olduğu bildirilmiştir (Dutour et al 2010). Ayrıca EYD; adezyon moleküllerinin hücre yüzey ekspresyonunu indüklemekte ve monositlerin endotelyal hücrelere adezyonunu artırmaktadır. Bu özelliği nedeni ile EYD'nin kronik enflamasyonu tetikleyerek aterosklerozun patogenezinde rol alabileceği belirtilmektedir (Karastergiou et al 2010). Epikardiyal yağ doku bu özellikleri nedeni ile, etyopatogenezinde kronik enflamasyon bulunan aterosklerozun oluşumunda rol alabilmektedir. Abaci ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada EYD kalınlığının fazla kilolu ve obez çocuklarda normal kilolu olanlara göre yüksek bulunduğu ve EYD kalınlığının antropometrik ve metabolik parametreler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özdemir ve ark. (2010) tarafından 106

obez ve 62 normal kilolu çocuk ile yapılan çalışmada, EYD ölçümlerinin obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Mazur ve ark. (2010) tarafından 52 obez ve 54 normal kilolu çocuk ile yapılan çalışmada, her iki grupta EYD ile VKİ SSS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Boyraz ve ark. (2013) tarafından 9-18 yaşları arasında 138 obez ve 63 normal kilolu adölesanda yapılan çalışmada, EYD kalınlığının obez grupta normal kilolu gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Schusterova ve ark. (2014) tarafından çocuklarda obezitenin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisininin araştırıldığı çalışmada, fazla kilolu ve obez çocuklarda EYD kalınlığının normal kilolu çocuklara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada EYD'nin VKİ SSS, BÇ, TG, SAB ve DAB ile pozitif, HDL kolesterol ile ise negatif korelasyonunun saptandığı belirtilmiştir (Schusterova et al 2014). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde obez grupta EYD kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Ayrıca EYD ile BÇ ($\rho = 0,532$, $p < 0,001$), doğum ağırlığı ($\rho = 0,207$, $p = 0,041$), ve DAB ($\rho = 0,263$, $p = 0,009$) arasında pozitif, HDL kolesterol ($\rho = -0,245$, $p = 0,015$) ve AST ($\rho = -0,267$, $p = 0,008$) arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Sonuçlarımız obez çocuklarda EYD kalınlığının KVH risk belirteci ve kardiyometabolik risklerin belirlenmesi ve takibinde kullanılabilir parametrelerden olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Obezitede artmış yağ dokusundaki yüksek metabolik aktivitenin total kan volümü ve kardiyak output artışına yol açarak, kompanse edilebilir sol ventrikül hipertrofisi ve artmış sol ventrikül duvar stresi oluşturup zamanla sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği bildirilmektedir (Ünsal ve Ekici 2015). Sol ventrikül hipertrofisinin KVH mortalite ve morbidite riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Boyraz et al 2013). Salvo ve ark. tarafından 6-15 yaşları arasında 150 obez ve 150 obez olmayan çocukta yapılan çalışmada, SVKİ değerlerinin obez grupta normal kilolu gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Di Salvo et al 2006). Kinik ve ark. (2006) tarafından 30 obez ve 30 normal kilolu çocuğun ventriküler fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada, obez grupta normal kilolu gruba göre SVKİ değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Van Putte-Katier ve ark. (2008) tarafından 49 obez ve 45 normal kilolu

çocukta yapılan çalışmada, obez grupta SVKİ değerlerinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Friberg ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada MR ile yapılan SVK ölçümü değerlerinin obez adölesanlarda normal kilolulara göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ippish ve ark. (2008) tarafından 33 morbid obez adölesanda kilo verdirmek için yapılan cerrahi müdahale öncesi ve kilo verdikten sonra yapılan kardiyak değerlendirmede; kilo kaybı sonrasında SVK, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak iş yükünde anlamlı azalma saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda obez grupta SVKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). SVKİ ile VKİ SSS ($\rho = 0,297$, $p = 0,003$), BÇ ($\rho = 0,532$, $p = < 0,001$) ve ALT ($\rho = 0,254$, $p = 0,012$) arasında pozitif korelasyon saptanırken diğer metabolik ve enflamatuvar parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sonuçlarımız obez çocuklarda artmış yağ dokusuna bağlı hemodinamik değişiklikler ile ilişkili kardiyak etkilenme varlığını desteklemektedir. Ancak obez çocuklarda metabolik ve enflamatuvar değişiklikler ile kardiyak etkilenme arasında bir ilişkinin başlamamış olabileceği gözlenmektedir. Bu sonucun obez gruptaki ortanca 4 yıllık obezite süresi ile ilişkili olabileceğini, obezite süresi uzadıkça metabolik ve enflamatuvar parametrelerin de kardiyak etkilenme ile direk ilişkilerinin saptanabilmesinin muhtemel olduğunu düşünmekteyiz.

Çocuklarda KİMK ölçümünün noninvaziv, teknik olarak kolay ve doğruluğunun yüksek olması nedeni ile KVH'larda tarama amaçlı kullanılabilmesi belirtilmektedir (Levent 2014). KİMK'deki artışın aterosklerozun erken belirteçlerinden birisi olabileceği bildirilmektedir (İşgüven ve ark 2016). Staub ve ark. (2016) tarafından kardiyovasküler risk faktörleri olan veya arteriyoskleroz saptanan toplam 146 erişkin hasta ile yapılan çalışmada, KİMK ölçüm değerinin kardiyovasküler olay olan grupta kardiyovasküler olay olmayan gruba göre yüksek ölçüldüğü bildirilmiştir. Çalışmalarda KİMK'in VKİ, HT, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve İD gibi obezite ilişkili risk faktörlerinin göstergesi olabileceği belirtilmiştir (Raitakari et al 2003, Zhu et al 2005, Giannini et al 2008). Mementoğlu (2018) tarafından 6 ile 18 yaşlar arasında 96 çocukta yapılan çalışmada, obez çocuklarda KİMK'in anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Giannini ve ark. (2008) tarafından 53 prepübertal obez ve 41 normal kilolu çocukta yapılan çalışmada, obez grupta KİMK'nin anlamlı şekilde yüksek ve hs-CRP ile anlamlı pozitif korelasyonunun

bulunduğu bildirilmiştir (Giannini et al 2008). Wunsch ve ark. (2006) tarafından 56 obez ve 10 normal kilolu çocukta yapılan çalışmada, obez grupta KİMK değerlerinin kilo kaybının ardından bir yıl sonraki ölçümlerde anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda KİMK ölçüm değerleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca KİMK ile VKİ SSS ($\rho = 0,429$, $p < 0,001$), BÇ ($\rho = 0,550$, $p < 0,001$) ve doğum ağırlığı ($\rho = 0,230$, $p = 0,022$) arasında pozitif, HDL ($\rho = -0,286$, $p = 0,004$) ve AST ($\rho = -0,206$, $p = 0,042$) arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Sonuçlarımız, KİMK'in EYD ile benzer şekilde obez çocuklarda KVH belirteci olabilmesi yanında kardiyometabolik riskler ile de ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Aortun mekanik özelliklerinden artmış aortik sertlik ve/veya azalmış distensibilitenin noninvaziv olarak değerlendirilmesinin damar sisteminin aterosklerotik tutulumunun bir göstergesi olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (Yıldız ve Oduncu 2013). Stefanadis ve ark. (1988) tarafından aort elastisitesinin değerlendirildiği çalışmada, KAH olan hastalarda AD'nin kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Aort sertliğinde meydana gelen artışın; SAB artışı, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonunda azalmaya yol açarak KVH riskini artırdığı belirtilmektedir (Ohtsuka et al 1994). Çalışmalarda, obezitede aortun damar esneyebilirliğinin bozulduğu, aort sertlik indeksinin arttığı; buna karşılık bariatrik cerrahi veya orlistat ile zayıflamanın ise aortun sertlik parametrelerini düzelttiği bildirilmektedir (Balkestein et al 1999, Dayi ve ark 2005, Ikonmidis et al 2007). Yıldız ve ark. (2013) ile Robinson ve ark. (2008) tarafından erişkinlerde yapılan iki farklı çalışmada, obez grupta AD'nin obez olmayan gruba göre anlamlı şekilde azalmış olduğu bildirilmiştir. Mikola ve ark. (2017) tarafından sağlıklı çocuklarda kardiyometabolik riskler ile AD ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, yüksek VKİ, SAB ve DAB bulunan çocuklarda düşük AD saptandığı; VKİ, SAB, LDL ve HOMA-IR değerlerinin AD'yi etkileyen bağımsız değişkenler olduğu bildirilmiştir. Rider ve ark. (2012) tarafından 70 obez ve 35 normal kilolu erişkinde yapılan çalışmada AD'nin obez grupta daha düşük olduğu ve VKİ, kan basıncı ve serbest yağ asidi düzeyleri ile negatif korelasyonunun bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda obez ve kontrol gruplarında AD değerleri benzer bulunmuştur ($p = 0,546$). Ayrıca literatürdeki çalışmaların aksine AD ile DAB ($\rho = 0,334$, $p = 0,001$), AST ($\rho = 0,304$, $p = 0,002$)

ve ALT ($\rho=0,282$, $p=0,005$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, antropometrik, metabolik ve enflamatuvar parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sonuçlarımız obez çocuklarda bizim ölçüm yapmış olduğumuz asendan aortada distensibilitenin henüz etkilenmemiş olduğunu desteklemektedir. Literatürde çocuklarda AD ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda AD ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu bildirilmektedir (Arı ve ark 2018). Bu sonuç obezite süresinin AD'yi etkileyen bir parametre olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda obezite süresi ortanca 4,00(0,50-12,00) yıl olarak bulunmuştur. Erişkinlerle kıyaslandığında 4 yıllık obezite süresinin oldukça kısa olduğu görülmektedir. Çalışmamızda obez ve kontrol gruplarında AD değerlerinin benzer bulunmasının, çalışma grubumuzdaki obez çocukların obezite süreleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak AD ile DAB arasındaki pozitif korelasyonun, obez çocuklarda cilt altı yağ dokusundaki kalınlaşma, erişkinlere göre aort çapının daha küçük olması ve çocuklarda AD ölçümü ile ilgili yeterli deneyimin olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sonuçlarımız obez çocuklarda AD değerleri ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Vasküler endotel disfonksiyonunun KVH'ler için erken ve önlenebilir bir belirti olduğu bilinmektedir (Woo et al 2004a). Adölesanlarda saptanan erken endotel disfonksiyonu ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmektedir (Woo et al 2004a, Watts et al 2004). Endotel disfonksiyonunda temel nedenin, NO ve endotelinler gibi vazodilatör ve vazokonstrüktör mediatörler arasındaki dengenin vazokonstrüktörler lehine kayması olduğu bildirilmektedir (Lovren et al 2010, Oruc et al 2017). Esas olarak karaciğer ve beyinde sentezlenen ve enerji homeostazisi, insülin duyarlılığı, glukoz ve lipit metabolizması ile yakın ilişkili olan adropinin, eNOS ekspresyonunu arttırarak endotel fonksiyonları üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu; düşük adropin düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Oruc et al 2017, Kumar et al 2008). Ayrıca adropinin, iNOS ekspresyonunu düzenlediği ve TNF- α ve IL-6'nın mRNA ekspresyonunu azaltarak vasküler endoteliumu koruyucu özelliğinin olduğu da belirtilmektedir (Bucala et al 1991, Topuz ve ark 2013). Düşük adropin düzeylerinin kardiyak sendrom X veya HT gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla da ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar

bulunmaktadır (Li ve ark 2016, Jasaszwili et al 2020). Topuz ve ark. (2013) tarafından tip 2 DM tanılı erişkinlerde yapılan çalışmada, serum adropin düzeylerinin anjiyografik olarak saptanan ateroskleroz şiddeti ile negatif korelasyonunun bulunduğu bildirilmiştir. Adropin ile ilgili obstrüktif uyku apnesi, gestasyonel DM, erişkin obezitesi ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda yapılan çalışmalar mevcuttur (Lian et al 2011, Butler et al 2012, Gozal et al 2013, Çelik ve ark 2013a, 2013b). Literatürdeki çoğu çalışmanın sonuçları adropinin KVH'lerde önemli risk faktörü olan endotel disfonksiyonu için erken bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Butler ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, obez erişkinlerde plazma adropin düzeylerinin düşük bulunduğu ve Roux-en-Y gastrik bypass sonrası yeniden yükseldiği bildirilmiştir. Çelik ve ark. (2013b) tarafından yapılan çalışmada, kardiyak sendrom X'li hastalarda serum adropin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir. Chen ve ark. (2019) tarafından 5-15 yaş arası 39 obez ve 29 normal kilolu çocuk ile yapılan çalışmada, obez grubun adropin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir. Altıncık ve Sayın (2015) tarafından 45 obez ve 15 normal kilolu sağlıklı çocukta yapılan çalışmada, obez ve İD olan çocuklarda serum adropin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir. Sayın ve ark. (2014) tarafından 64 obez ve 36 normal kilolu adolesanda yapılan çalışmada, serum adropin düzeylerinin obez adolesanlarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir. Yuan ve ark. (2020) tarafından 5-14 yaşları arasında 124 obez ve 42 obez olmayan çocuk ile yapılan çalışmada, adropin düzeylerinin obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçların aksine Kocaoğlu ve ark. tarafından 42 obez, 28 metabolik sendromlu ve 26 normal kilolu sağlıklı çocukta yapılan çalışmada, gruplar arasında adropin düzeylerinde farklılık gözlenmediği bildirilmiştir (Kocaoğlu ve ark 2015). Çalışmamızda obez grupta adropin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Kocaoğlu ve ark'nın çalışma sonuçları ile çalışma sonuçlarımızın farklı olmasının; diğer çalışmada metabolik sendromlu hastaların da bulunması ve katılımcı sayısının daha az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda adropin için optimum kesme değeri 248,50 pg/mL olarak alındığında obezite tanısında %66,7 duyarlılık ve %65,0 özgüllüğe

sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 32). Sonuçlarımız adropinin obez çocuklarda kullanılabilir bir biyobelirteç olmakla birlikte yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmayabileceğini desteklemektedir.

Adropin düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve kan basıncı parametreleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yuan ve ark. tarafından 5-14 yaşları arasında 124 obez ve 42 normal kilolu çocukta yapılan çalışmada, adropin ile VKİ ve BÇ/KÇ arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (Yuan et al 2020). Zhang ve ark. (2017) tarafından plazma adropin düzeyleri ile vasküler endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile 16-19 yaşları arasında 45 obez ve 20 normal kilolu adölesanda yapılan çalışmada, adropin ile VKİ, DAB ve BÇ/KÇ arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Chen ve ark. (2019) tarafından 5-15 yaş arası obez çocuklarda yapılan çalışmada, adropin düzeyleri ile VKİ SSS ve BÇ/KÇ arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların aksine Chang ve ark. tarafından 12-15 yaş arası adölesanlarda yapılan çalışmada serum adropin düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (Chang et al 2018). Gu ve ark. (2015) tarafından erişkin primer hipertansif hastalarda yapılan çalışmada, adropin ile SAB ve DAB arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bolayır ve ark. (2018) tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada, adropin düzeyleri ile gece ölçülen kan basıncı değerleri arasında negatif korelasyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak bu iki çalışmanın aksine Altıncık ve Sayın tarafından 7,5-16,4 yaşları arasında obez çocuklarda yapılan çalışmada adropin ile ambulatuvar kan basıncı parametreleri arasında korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (Altıncık ve Sayın 2015). Qiu ve ark. (2014) tarafından 159 yenidoğan ile yapılan çalışmada doğum ağırlığı ile kord kanı adropin konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda adropin ile SAB, doğum ağırlığı ve obezite süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmazken ($p>0,05$), adropin ile VKİ SSS ($\rho=-0,306$, $p<0,001$), BÇ ($\rho=-0,287$, $p<0,001$), BÇ/KÇ ($\rho=-0,191$, $p=0,011$) ve DAB ($\rho=-0,215$, $p=0,034$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 13). Ayrıca adropini etkileyen bağımsız değişkenlerin SAB ($\beta=0,252$, $p=0,021$) ve DAB ($\beta=-0,386$, $p=0,002$) olduğu saptanmıştır (Tablo 16). Sonuçlarımız obez çocuklarda adropin düzeylerinin yağ kütlesi ve hemodinamik parametreler ile ilişkisinin

bulduğunu göstermektedir. Chang ve ark. (2018) tarafından yapılan ve adropin ile VKİ arasında ilişkinin bulunmadığı çalışmada, yaş grubunun 12-15 yaş gibi oldukça dar bir aralıkta olduğu ve sonuçların bu nedenle anlamsız bulunmuş olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda yaş grubumuz 8-18 yıl olarak daha geniş bir aralıktan oluşmaktadır. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Altıncık ve Sayın tarafından yapılan ve adropinle ambulatuvar kan basıncı değerleri arasında ilişki saptanmayan çalışmanın sonucunda, vaka sayısındaki yetersizlik nedeni ile yorum yapılamadığı belirtilmiştir.

Adropin, hepatik lipojenik gen ve peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör gama (peroxisome proliferator activated receptor; PPAR- γ) ekspresyonunu düzenleyerek lipid ve insülin metabolizmasını etkilemektedir (Kumar et al 2008). Farelerde azalan adropin ekspresyonunun adipozite ve dislipidemiye neden olduğu bildirilmiştir (Ganesh Kumar et al 2012). Yüksek yağlı düşük karbonhidratlı diyetle beslenen farelerde yüksek adropin düzeylerinin gözlemlendiği, düşük yağlı yüksek karbonhidratlı diyetle beslenen farelerde ise daha düşük adropin düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Ganesh Kumar et al 2012). Sayın ve ark. (2014) tarafından 11-16 yaşları arasında 64 obez (30'u NAYKH'li, 34'ü NAYKH'siz) ve 36 normal kilolu adölesanda yapılan çalışmada, adropin ile LDL kolesterol, ALT ve HOMA-IR arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, adropin ile TG arasında anlamlı korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Yuan ve ark. (2020) tarafından 5-14 yaşları arasında 124 obez ve 42 normal kilolu çocukta yapılan çalışmada, adropin ile TG arasında negatif, HDL kolesterol arasında ise pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Chen ve ark. (2019) tarafından 5-15 yaş arası 39 obez ve 29 normal kilolu çocukta yapılan çalışmada, adropin düzeylerinin insulin ve HOMA-IR ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Zhang ve ark. (2017) tarafından 16-19 yaşları arasında 45 obez ve 20 normal kilolu adölesanda yapılan çalışmada, adropin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon saptanırken, adropin ile AST, TG, glukoz, insulin ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Butler ve ark. (2012) tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada, adropin ile TG, LDL kolesterol, glukoz ve ALT arasında negatif korelasyon, HDL arasında ise pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların aksine Chang ve ark. tarafından 12-15 yaş arası 492 adölesanda yapılan çalışmada ise serum adropin ile

lipit değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (Chang et al 2018). alışmalar obez bireylerde adropin ile lipit düzeyleri ve metabolik parametreler arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar bulunduğunu göstermektedir. Bizim alışmamızda obez grupta adropin düzeyleri ile HbA1c ($\rho=-0,084$, $p=0,267$), glukoz ($\rho=-0,105$, $p=0,167$), AST ($\rho=-0,051$, $p=0,500$), LDL ($\rho=-0,058$, $p=0,445$), HDL ($\rho=0,143$, $p=0,059$) ve total kolesterol ($\rho=-0,066$, $p=0,382$) arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, insülin ($\rho=-0,181$, $p=0,016$), HOMA-IR ($\rho=-0,188$, $p=0,012$), TG ($\rho=-0,181$, $p=0,017$) ve ALT ($\rho=-0,159$, $p=0,035$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14). Çalışmamız obez çocuklarda adropin düzeylerinin glukoz metabolizması ve lipid parametreleri ile anlamlı ilişkisinin bulunmadığını gösterirken, insülin direnci ile anlamlı ilişkisinin bulunduğunu desteklemektedir. Sonuçlarımız obez çocuklarda adropinin KVH risk belirteci olarak kullanılması durumunda insülin direnci ile birlikte değerlendirilmesinin güvenilirliğini artıracadığı düşünülmektedir.

Adropinin eNOS enzim regülasyonu ile NO sentez ve biyoyararlanımını artırarak endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve kardiyak koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir (Lovren et al 2010). Homosistein ise NO yerine aşırı süperoksit radikallerinin üretimine neden olmaktadır (Zhao et al 2016). Adropinin endotel fonksiyonunu korumak için homosisteini antagonize edebildiği bildirilmektedir (Zhao et al 2016). Zhao ve ark. (2016) tarafından erişkin KAH olan kişilerde yapılan çalışmada, hiperhomosisteinemi saptanan kişilerde adropin düzeylerinin düşük bulunduğu bildirilmiştir. Ateroskleroz ve KAH gibi KVH'larda yapılan çalışmalarda, adropin ile homosistein, hs-CRP ve sitokinler arasında anlamlı negatif korelasyon gözlendiği bildirilmektedir (Park et al 2009, Zhao et al 2016, Zhang et al 2020). Çalışmamızda literatürden farklı olarak obez çocuklarda adropin ile homosistein arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Adropin ile homosistein arasında anlamlı ilişki bulunan çalışmaların çoğunlukla erişkinlerde yapılmış olduğu gözlenmektedir. Erişkin çalışmalarından farklı olan sonuçlarımızın, obez çocuklarda homosistein düzeylerinin B12 vitamini başta olmak üzere farklı parametrelerden etkilenebileceğini desteklemekte olup, homosistein düzeylerinin B12 vitamini düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Ateroskleroz ve KVH'lerin erken belirteçleri olarak kabul edilen EYD, SVKİ, KİMK ve AD değerlerinin obezlerde obez olmayanlara göre farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir (Di Salvo et al 2006, Abaci ve ark 2009, Giannini et al 2008, Robinson et al 2008). Visseral yağ dokusunun oluşturduğu santral obezitenin, kronik subklinik enflamasyonla endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir (Zhang and Zhang 2009). Kardiyak visseral yağlanmanın bir göstergesi olan EYD'nin de benzer şekilde kronik enflamasyona yol açarak koroner ateroskleroz oluşumuna katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Rabkin 2007, Djaberi et al 2008). Özdemir ve ark. (2010) tarafından çocuklarda yapılan çalışmada, EYD kalınlığının obezite ile yakın ilişkili olduğu ve obez çocuklarda erken KVH risk belirteci olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. SVK çocuklarda obezite ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdendir (Kono et al 1994, Kinik ve ark 2006, Ünsal ve Ekici 2015). SVK'nin bir indikatörü olarak visseral yağlanmanın VKİ SSS'den daha güvenli olduğu bildirilmektedir (Özdemir ve ark 2010). Kardiyak visseral yağlanmanın bir göstergesi olan EYD'nun da hem mekanik hem de fonksiyonel olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluklarının iyi bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (Iacobellis et al 2005). Otopsi ve ekokardiyografik bulgularda EYD'deki artışın SVK artışı ile güçlü ilişkisinin bulunduğu bildirilmektedir (Rabkin 2007). Adropinin eNOS ekspresyonunu arttırarak endotelial fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkisinin olduğu ve obezitede adropin düzeyinin düşebileceği bildirilmiştir (Kumar et al 2008, Chen ve ark 2019). Vasküler endotel üzerinden etkileri nedeni ile obez çocuklarda adropin ile EYD ve dolaylı olarak da SVK arasında ilişki bulunması muhtemeldir. Ancak obez çocuklarda adropin ile EYD ve SVK arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda adropin ile EYD ($\rho=-0,260$, $p<0,001$) ve SVKİ ($\rho=-0,275$, $p<0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda adropin ile KİMK ($\rho=-0,259$, $p=0,001$) arasında da anlamlı negatif korelasyon gözlenmiş ve çoklu doğrusal regresyon analizinde KİMK ($\beta=-0,55$, $p=0,047$)'nin adropini etkileyen bağımsız değişken olduğu saptanmıştır (Tablo 15,16). Ancak ateroskleroz ve sol ventrikül disfonksiyonu için iyi bir gösterge olduğu bildirilen AD ile adropin arasında ($\rho=0,005$, $p=0,947$) ilişki bulunmamıştır. Bizim sonuçlarımız obez grupta kontrol grubuna göre adropin düzeylerinin düşük ve

EYD, SVKİ ve KİMK'nin yüksek bulunması ile birlikte değerlendirildiğinde, adropin'in obez çocuklarda KVH belirteci olarak kullanılabilceğini desteklemektedir. Ancak obezlerde adropin düzeylerinin tek başına duyarlılık ve seçiciliğinin düşük bulunması EYD, SVKİ ve KİMK ile birlikte kullanılmasının güvenilirliğini artıracağını da göstermektedir.

Oksidatif stres belirteçleri olan ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın endojen NO sentaz enzim inhibisyonu ile endotel disfonksiyonu sürecinde kritik rollerinin bulunduğu bildirilmektedir (Arlouskaya et al 2019). ADMA hem NOS inhibisyonu hem de süperoksit anyon ve peroksinitrit gibi reaktif oksidatif moleküllerin üretimini arttırarak kardiyovasküler NO biyoyararlanımını azaltmaktadır (Liu et al 2018). Nitrik oksit; düz kaslarda gevşeme ile damar vazodilatasyonu sağlar ve trombosit adezyon ve agreyasyonunu azaltır. Ayrıca LDL kolesterolün oksidasyonunu da azalttığı bildirilmektedir (Liu et al 2018, Arlouskaya et al 2019). Çalışmalarda ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeylerindeki yükselmenin endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve artmış enflamasyonla birlikte KVH riskinde artışla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Tain and Hsu 2017, Xuan et al 2017, Liu et al 2018). Obezitede özellikle TNF- α sentezinin artmasıyla, adipositlerde artan enflamatuvar aktivite ve buna bağlı olarak endotel hücrelerde artmış ADMA ekspresyonunun bulunduğu ve bu durumun endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ito et al 1999, Eid et al 2004). Arlouskaya ve ark. (2019) tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada, VKİ arttıkça ADMA ve SDMA düzeylerinde artış saptandığı bildirilmiştir. Çetinalp Demircan ve ark. (2007) tarafından obez erişkinlerde yapılan çalışmada, ADMA düzeylerinde fark bulunmazken SDMA düzeylerinin obez grupta anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir. Eid ve ark. (2004) tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada, VKİ 26 kg/m² üzerinde olanlarda ADMA düzeylerinin VKİ normal olanlara göre anlamlı şekilde yüksek ve ADMA ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Huang ve ark. (2013) tarafından 10-16 yaş arası 65 obez ve 20 normal kilolu adölesanda yapılan çalışmada, ADMA düzeylerinin obez grupta anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Gruber ve ark. (2008) tarafından 68 obez ve 68 normal kilolu çocukta yapılan çalışmada, obez grupta ADMA düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek ve SDMA düzeylerinin anlamlı şekilde düşük bulunduğu ancak ADMA ile VKİ SSS arasında anlamlı ilişki

bulunmadığı bildirilmiştir. ADMA ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanan çalışma sonuçları, obez kişilerde ADMA'nın endotel disfonksiyonuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda obez ve kontrol gruplarında ADMA (p=0,374), SDMA (p=0,926) ve L-NMMA (p=1,000) düzeyleri benzer bulunmuş, ADMA, SDMA ve L-NMMA ile sırasıyla VKİ SSS ($\rho=0,003$, p=0,970; $\rho=-0,035$, p=0,646; $\rho=-0,007$, p=0,926), BÇ ($\rho=0,056$, p=0,457; $\rho=0,062$, p=0,413; $\rho=-0,006$, p=0,933), BÇ/KÇ ($\rho=0,125$, p=0,097; $\rho=0,052$, p=0,492; $\rho=0,017$, p=0,823), doğum ağırlığı ($\rho=-0,011$, p=0,887; $\rho=0,038$, p=0,618; $\rho=-0,082$, p=0,278) ve obezite süresi ($\rho=0,049$, p=0,629; $\rho=0,043$, p=0,671; $\rho=-0,086$, p=0,402) arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın obezite tanısında düşük duyarlılık ve seçiciliğe sahip oldukları saptanmıştır. Literatürde obezite ile metil arjininlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların genellikle erişkinlerde yapıldığı görülmektedir. Erişkin obezlerde sigara kullanımı, HT, DM, romatolojik hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri sıklıkla bulunması nedeni ile metil arjinin düzeylerinin daha yüksek bulunabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda obez çocuklarda SAB ve DAB gibi hemodinamik parametrelerin kontrollere göre yüksek bulunması, vazodilatör ve vazokonstrüktör mediatör dengesinde bozulmayı desteklemektedir. Ancak metil arjininlerde herhangi bir değişiklik saptanmaması, bu dengenin bozulmasında farklı parametrelerin de etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle obez çocuklarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde metil arjininlerin farklı parametrelerle kombine çalışılmasının gerekli olabileceği görülmektedir. Çalışmamızda da metil arjininlerle birlikte adropin de çalışılarak obez çocuklarda kardiyovasküler risklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

ADMA düzeylerindeki yükselmenin, vazodilatör ve vazoprotektif bir madde olan NO sentezinin bozulmasının indirek habercisi olduğu bildirilmektedir (Hou et al 1999). NOS yolundaki bozulmanın vazoprotektif fonksiyonlarda bozulma ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Cooke 2005). Bu nedenle DM, İD, dislipidemi ve HT gibi ateroskleroz ve KVH'lar ile ilişkili çoğu durumda artmış plazma ADMA düzeyleri beklenmektedir (Böger et al 1998, Abbasi et al 2001, Stühlinger et al 2002, Perticone et al 2005). Ancak metil arjininlerin kan basıncı parametreleri, kan lipit düzeyleri, İD parametreleri ile ilişkisinin araştırıldığı

çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Perticone ve ark. (2005) tarafından 36 esansiyel HT'li ve 8 normotansif erişkinde yapılan çalışmada, esansiyel HT olanlarda ADMA düzeyinin anlamlı Şekilde yüksek bulunduğu ve ADMA düzeylerinin endotel fonksiyonlarını negatif etkilediği bildirilmiştir. Sönmez ve ark. (2010) tarafından 30 esansiyel HT'li ve 30 normotansif genç erişkinde yapılan çalışmada, HT bulunan grupta ADMA düzeyleri anlamlı Şekilde yüksek ve ADMA'nın SAB'yi anlamlı Şekilde etkileyen bağımsız değişken ($\beta=0,285$, $p=0,03$) olduğu bildirilmiştir. Gruber ve ark. tarafından obez çocuklarda yapılan çalışmada, ADMA ile SAB arasında negatif korelasyon izlenirken DAB arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (Gruber et al 2008). Bu çalışmaların aksine Eid ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada, ADMA ile kan basıncı parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Eid et al 2004). Benzer Şekilde Çetinalp Demircan ve ark. (2007) tarafından obez erişkinlerde yapılan çalışmada, ADMA ile kan basıncı parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Arlouskaya ve ark. (2019) tarafından 518 obez erişkinde yapılan çalışmada, HT'si olan hastalar, normotansif gruba kıyasla daha yüksek bir serum SDMA konsantrasyonuna sahipken serum ADMA seviyelerinin HT olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çalışmamızda ADMA ile DAB ($\rho=-0,181$, $p=0,016$) ve LNMMA ile SAB ($\rho=-0,162$, $p=0,031$) arasında negatif korelasyon saptanırken; ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın antropometrik ölçümler, doğum ağırlığı ve obezite süresi ile aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 13). ADMA'yı etkileyen bağımsız değişkenlerin SDMA ($\beta=0,070$, $p=0,043$), B/K ($\beta=1,046$, $p=0,044$) ve DAB ($\beta=-0,008$, $p=0,026$); L-NMMA'yı etkileyen bağımsız değişkenlerin ise B/K ($\beta=-1,606$, $p=0,001$) ve SAB ($\beta=0,006$, $p=0,040$) olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız metil arjininlerden ADMA ve L-NMMA'nın vücut yağ dağılımı ve kan basıncı parametreleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Obez bireylerde ADMA ile metabolik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Can ve ark. (2009) tarafından tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmada, HbA1c yüksek grupta ADMA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. ADMA'nın koroner ateroskleroz ve diyabetin bağımsız bir prediktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Sciacqua et al 2012, Mangiacapra et al 2016, Xuan et al 2016). Huang ve ark. (2019)

tarafından obez ve obez olmayan DM'li erişkinlerde yapılan çalışmada, obez DM'li grupta ADMA düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunduğu ve ADMA ile HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca ADMA düzeylerinin prediyabet ve diyabetli erişkinlerde sağlıklı erişkinlerden daha yüksek olduğu ve ADMA ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (El Assar et al 2016, Lee et al 2018). Eid ve ark. (2004) tarafından obez ve kardiyometabolik yüksek riskli erişkinlerde yapılan çalışmada, ADMA ile TG, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif, HDL kolesterol arasında ise negatif korelasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (Eid et al 2004). Böger tarafından erişkin hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmada, ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Böger 2005). Bu çalışmaların aksine Gruber ve ark. tarafından obez çocuklarda yapılan çalışmada, ADMA ile glukoz, insülin, HOMA-IR, LDL, HDL ve total kolesterol arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Gruber et al 2008). Benzer şekilde Çetinalp Demircan ve ark. (2007) tarafından obez erişkinlerde yapılan çalışmada da ADMA ile insülin duyarlılığı, lipid parametreleri ve enflamatuvar belirteçler arasında anlamlı korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ADMA ile HbA1c ($\rho=0,165$, $p=0,029$), AST ($\rho=0,158$, $p=0,036$) ve ALT ($\rho=0,213$, $p=0,005$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, ADMA düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin SDMA ($\beta=0,070$, $p=0,043$), BÇ/KÇ ($\beta=1,046$, $p=0,044$) ve DAB ($\beta=-0,008$, $p=0,026$) yanında HbA1c ($\beta=0,238$, $p=0,044$) olduğu saptanmıştır. Ayrıca SDMA'yı etkileyen bağımsız değişkenlerin ADMA ($\beta=0,348$, $p=0,038$)'nın yanında TG ($\beta=0,005$, $p=0,002$) ve LDL kolesterol ($\beta=-0,009$, $p=0,007$) olduğu saptanmıştır. L-NMMA ile HbA1c ($\rho=0,223$, $p=0,003$), glukoz ($\rho=0,184$, $p=0,014$) ve hs-CRP ($r=0,929$, $p=<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, L-NMMA'yı etkileyen bağımsız değişkenin ise hs-CRP ($\beta=0,209$, $p=<0,001$) olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre obez grupta fark bulunmamasına rağmen korelasyon ve lineer regresyon analizi sonuçlarımız, obez çocuklarda metil arjininlerin serum glukoz düzeyleri, lipid parametreleri ve enflamasyon ile ilişkilerinin bulunduğunu desteklemektedir. Obez grupta kontrol grubuna göre metil arjinin düzeylerinde fark bulunmamasının obezite süresi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Metil arjinin düzeylerini obez

gruplarda farklı bulan çalışmaların çoğunlukla erişkin ve DM veya HT gibi komorbid durumlar bulunan gruplarda yapıldığı görülmektedir. Bu gruplarda hem ek olarak komorbid durumlar hem de uzun obezite süresinin bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar bulunmasına neden olduğu kanaatindeyiz.

Obez bireylerde yağ dokusunda oluşan kronik enflamasyonun ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Zhang and Zhang 2009). Kardiyak visseral yağ dokusu olan EYD'nin de kronik enflamasyonla koroner ateroskleroz oluşumunda rol alabildiği bildirilmektedir (Rabkin 2007, Djaberi et al 2008). Ayrıca EYD kalınlığındaki artışın mekanik ve fonksiyonel olarak sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir (Iacobellis et al 2005). SVK'deki artış ise kardiyak disfonksiyonun önemli göstergelerinden birisidir (Kono et al 1994, Kinik ve ark 2006). Metil arjininler adipozitlerde enflamatuvar aktiviteyi tetikleyerek endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yol açabilmektedirler (Aydın ve ark 2013). Ateroskleroz oluşumundaki benzer rolleri nedeni ile obez çocuklarda metil arjininlerin EYD kalınlığı ve dolaylı olarak da SVK ile ilişkili olması muhtemeldir. Çalışmamızda ADMA ve SDMA ile EYD ve SVKİ arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, L-NMMA ile EYD ($\rho=-0,176$, $p=0,019$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu ve çoklu doğrusal regresyon analizinde EYD ($\beta=-0,343$, $p=0,019$)'nin L-NMMA'yı etkileyen bağımsız değişken olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın ateroskleroz ve sol ventrikül disfonksiyon belirteçleri olan KİMK ($\rho=0,013$, $p=0,868$; $\rho=0,043$, $p=0,572$; $\rho=-0,086$, $p=0,254$) ve AD ($\rho=0,032$, $p=0,673$; $\rho=0,020$, $p=0,790$; $\rho=0,000$, $p=0,997$) ile de anlamlı ilişkilerinin bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 15). Literatürde obez çocuklarda metil arjininlerin EYD, SVKİ, KİMK ve AD ile aralarındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadığından çalışma sonuçlarımızı karşılaştırma imkanımız olmamıştır. Ancak L-NMMA ile EYD arasında beklenenin aksine bir ilişki bulunmasının, NOS enziminin metil arjininler dışında farklı faktörlerden de etkilenebildiğini düşündürmektedir. Metil arjininlerin obezite tanısında duyarlılık ve seçiciliklerinin düşük bulunması da bu görüşümüzü desteklemektedir. Çalışma sonuçlarımızda, metil arjininlerin obez çocuklarda KVH risk belirteci olarak kullanılmasının yeterli güvenilirlikte olmadığını ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Obez çocukların yaşam tarzlarının kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır.
2. Obez grupta VKİ SSS yanında BÇ/KÇ oranı, doğum ağırlığı, SAB ve DAB değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.
3. Obez ve kontrol grupları arasında glukoz metabolizması, lipid profilleri ve enflamatuvar parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır.
4. Obez grupta kontrol grubuna göre EYD, SVKİ ve KİMK anlamlı şekilde yüksek bulunurken, AD değerlerinde fark bulunmamıştır.
5. Obez grupta kontrol grubuna göre adropin değerleri anlamlı şekilde düşük saptanırken, metil arjininlerin her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır.
6. Obez grupta EYD ile VKİ SSS, BÇ, doğum ağırlığı ve DAB değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, HDL kolesterol ve AST değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.
7. Obez grupta SVKİ ile VKİ SSS, BÇ ve ALT değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
8. Obez grupta KİMK ile VKİ SSS, BÇ ve doğum ağırlığı değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, HDL kolesterol ve AST değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.
9. Obez grupta AD ile DAB, AST ve ALT değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
10. Obez grupta adropin ile VKİ SSS, BÇ, BÇ/KÇ, DAB, insülin, HOMA-IR, TG, ALT, hs-CRP, EYD, SVKİ ve KİMK değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.
11. Obez grupta ADMA ile HbA1c, AST ve ALT değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, DAB değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.
12. Obez grupta L-NMMA ile HbA1c, glukoz ve hs-CRP değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, SAB ve EYD değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

13. Adropin düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin SAB, DAB ve KİMİK olduğu saptanmıştır.
14. ADMA düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin SDMA, BÇ/KÇ, DAB ve HbA1C olduğu saptanmıştır.
15. SDMA düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin TG, LDL ve ADMA olduğu saptanmıştır.
16. L-NMMA düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin BÇ/KÇ, SAB, hs-CRP ve EYD olduğu saptanmıştır.
17. Adropin obez çocuklarda KVH belirteci olarak kullanılabilir. Bu belirtecin EYD, SVKİ ve KİMİK ile birlikte kullanılmasının duyarlılık ve seçiciliğini artırdığını göstermektedir.
18. Metil arjininlerin obez çocuklarda KVH belirteci olarak düşük duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğu saptanmıştır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Obezite vücutta yağ dokusunun aşırı birikimi sonucu ortaya çıkan ve giderek sıklığı artan önemli bir sağlık sorunudur. Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise 2/3'ünün erişkin yaşa ulaştığında obez kaldığı bilinmektedir. Günümüzde artan çocukluk çağı obezitesi ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Obezite, KVH gelişimi için bağımsız, majör bir risk faktörüdür. Bu nedenle obezitenin erken yaşta tanınması, progresyonunun önlenmesi ve tedavisi erişkin yaşta oluşabilecek kalıcı patolojilerin engellenmesi açısından önemlidir. Bu amaçla birçok hemodinamik, metabolik ve enflamatuvar belirteç kullanılmaktadır. Ancak mevcut belirteçlerin çocukluk çağında yaş, beslenme durumu, büyüme ve hormonal değişim gibi birçok faktörden etkilenmesi güvenilirlik ve standardizasyonları ile ilgili problem yaşanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı obezitesinde KVH riskini belirleyebilmek halen oldukça ilgi çekici konular arasındadır. Çalışmamızda obez çocuklarda potansiyel erken KVH risk belirteçleri olarak adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya VKİ SSS > +2 persantil saptanarak obezite tanısı alan 98 obez ile VKİ SSS < +1 persantil olan 78 sağlıklı kontrol alınmıştır. Gruplar arasında sosyodemografik ve antropometrik özellikler, metabolik, enflamatuvar ve ekokardiyografik parametreler ile birlikte adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın diğer KVH belirteçleri ile ilişkileri incelenmiştir.

Bulgular: Yaşam tarzı ve ailede kalp hastalığı öyküsü her iki grupta benzer bulunmuştur. Antropometrik ölçümler, metabolik parametreler, hs-CRP, EYD, SVKİ ve KİMK obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Serum adropin düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Serum ADMA, SDMA, L-NMMA düzeyleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Çalışma grubunda adropin ile VKİ SSS, BÇ, BÇ/KÇ, DAB, insülin, HOMA-IR, TG, ALT, hs-CRP, EYD, SVKİ ve KİMK arasında negatif korelasyon saptanmıştır. ADMA ile DAB arasında negatif korelasyon mevcut iken, HbA1c, AST

ve ALT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. L-NMMA ile DAB ve EYD arasında negatif korelasyon mevcut iken, HbA1c, glukoz ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çoklu doğrusal regresyon analizinde adropin düzeyleri üzerine etkili bağımsız değişkenlerin SAB, DAB ve KİMK; ADMA düzeyleri üzerine etkili bağımsız değişkenlerin SDMA, BÇ/KÇ, DAB, HbA1c; SDMA düzeyleri üzerine etkili bağımsız değişkenlerin TG, LDL kolesterol ve ADMA; L-NMMA düzeyleri üzerine etkili bağımsız değişkenlerin ise BÇ/KÇ, SAB, hs-CRP ve EYD olduğu saptanmıştır. Adropin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın obezite tanısında duyarlılık ve seçiciliklerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Adropin düzeyi obez çocuklarda düşük ve adropin ile antropometrik, hemodinamik, metabolik, enflamatuvar ve ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı ilişkiler mevcuttur. Obez çocuklarda KVH riskini belirlemede diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında güvenilirliğinde artış sağlanabilecektir. Metil arjininlerin obez çocuklarda KVH risk belirteci olarak kullanılmaları yeterli güvenilirlikte olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: obezite, kardiyovasküler hastalık, adropin, asimetric dimetilajinin, simetrik dimetil arjinin, N-monometil-L-arjinin

8. ABSTRACT

Adropin, Asymmetric Dimethyl Arginine, Symmetric Dimethyl Arginine and N-Monomethyl-L-Arginine Levels as Early Cardiovascular Risk Markers in Obese Children

Introduction and Objective: Obesity is an important health problem that occurs as a result of excessive accumulation of adipose tissue in the body and its frequency is gradually increasing. It is known that 1/3 of obese children and 2/3 of obese adolescents remain obese when they reach adulthood. Nowadays, increasing childhood obesity and related complications are becoming more and more important. Obesity is an independent major risk factor for the development of CVD. Therefore, early diagnosis of obesity, prevention of its progression and treatment are important in terms of preventing permanent pathologies that may occur in adulthood. For this purpose, many hemodynamic, metabolic and inflammatory markers are used. However, the fact that existing markers are affected by many factors such as age, nutritional status, growth and hormonal change in childhood causes problems regarding their reliability and standardization. For this reason, determining CVD risk in childhood obesity is still one of the most interesting topics. In our study, we aimed to investigate adropin, ADMA, SDMA and L-NMMA levels as potential early CVD risk markers in obese children.

Materials and Methods: In the study, 98 obese patients diagnosed with obesity with a BMI SDS $> +2$ percentile and 78 healthy controls with a BMI SDS $< +1$ percentile were included. Sociodemographic and anthropometric characteristics, metabolic, inflammatory, and echocardiographic parameters, as well as adropin, ADMA, SDMA and L-NMMA levels were compared between the groups. The relationships of adropin, ADMA, SDMA and L-NMMA with other CVD markers were investigated.

Results: Lifestyle and family history of heart disease were found to be similar in both groups. Anthropometric measurements, metabolic parameters, hs-CRP, ECD,

LVMI and CIMT were found to be significantly higher in the obese group compared to the control group. Serum adropin levels were found to be significantly lower in the obese group compared to the control group. Serum ADMA, SDMA, L-NMMA levels were found to be similar in both groups. In the study group, a negative correlation was found between adropin and BMI SDS, WC, WC/HC, DAP, insulin, HOMA-IR, TG, ALT, hs-CRP, ECD, LVMI and CIMT. While there was a negative correlation between ADMA and DAP, a positive correlation was found between HbA1c, AST and ALT. While there was a negative correlation between L-NMMA and DAP and ECD, a positive correlation was found between HbA1c, glucose and hs-CRP. In the multiple linear regression analysis, it was determined that the independent variables effective on adropin levels were SAP, DAP, and CIMT; on ADMA levels were SDMA, WC/HC, DAP, HbA1c; on SDMA levels were TG, LDL cholesterol, and ADMA; on L-NMMA levels were WC/HC, SAP, hs-CRP, and ECD. Sensitivity and selectivity of adropin, ADMA, SDMA and L-NMMA were found to be low in the diagnosis of obesity.

Conclusion: Adropin levels are low in obese children, and there are significant relationships between adropin and anthropometric, hemodynamic, metabolic, inflammatory and echocardiographic parameters. Its reliability can be increased when used together with other parameters in determining the CVD risk in obese children. The use of methyl arginines as a CVD risk marker in obese children may not be reliable enough.

Keywords: obesity, cardiovascular disease, adropin, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethyl arginine, N-monomethyl-L-arginine

KAYNAKLAR

- Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, Okutan V, Lenk MK. (2009). Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes (Lond)*, 33(4):440-6.
- Abaci A, Akelma AZ, Özdemir O, Hizli Ş, Razi CH, Akin KO. (2012). Relation of total homocysteine level with metabolic and anthropometric variables in obese children and adolescents. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(1):69-76.
- Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stuehlinger M, Tsao PS. (2001). Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 88(10):1201-3.
- Abbasi A, Juszczuk D, van Jaarsveld CHM, Gulliford MC. (2017). Body Mass Index and Incident Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Young Adults: A Retrospective Cohort Study. *J Endocr Soc*, 1(5):524-537.
- Adair LS, Gordon-Larsen P. (2001). Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health*, 91(4):642-4.
- Ağca Ö, Koçoğlu G. (2010). Fazla Kilolu ve Obez Adolesan Kızlarda Düzenli Egzersizin Vücut Bileşimine Etkileri. *Dirim Tıp Gazetesi*, 85:17-23.
- Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. (2006). Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism*, 55(8):1002-6.
- Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. (2009). Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*, 20(5):237-42.
- Akçay AA. (2008). Çocukluk Çağı Obezitesinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Ekokardiyografik Ve Elektrokardiyografik Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul. (Danışman: Dr. S. Erdal ADAL).

- Akgül Ertan G. (2019). 12-14 yaş arası öğrencilerde aerobik egzersiz ve sağlıklı yaşam eğitimlerinin beslenme, fiziksel aktivite ve obezite farkındalık düzeyleri üzerine etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Funda COŞKUN ÖZYOL).
- Akkuş Y. (2019). Adölesan obezitesinin EKG ve SFT üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Tezi: (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Saime ERGEN DİBEKLİOĞLU).
- Akova İ, Koçoğlu G. (2018). 20 Yaş Üstü Erişkinlerde Uyku Süresi, Kalitesi, Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Bazı Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişkiler. *Ahi Evran Tıp Dergisi*, 2(3):67-73.
- Aksakal BY, Oğuzöncül AF. (2017). Elazığ Kent Merkezinde Bulunan Ortaöğretimde Okuyan Öğrencilerde Obezite Sıklığı ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*, 44(1):13-23.
- Aktaş G, Şit M, Tekçe H. (2013). Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin. *Abant Medical Journal*, 2(1):56-62.
- Al Banchaabouchi M, Marescau B, Possemiers I, D'Hooge R, Levillain O, De Deyn PP. (2000). NG, NG-dimethylarginine and NG, NG-dimethylarginine in renal insufficiency. *Pflugers Arch*, 439(5):524-31.
- Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. (2006). Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*, 164(4):317-25.
- Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. (2002). Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 105(22):2595-2599.

- Alemzadeh R, Rising R and Lifshitz F. (2006). Obesity in children. *Pediatric endocrinology*, 1:1-25.
- Alp H, Eklioglu BS, Atabek ME, Karaarslan S, Baysal T, Altın H, Karataş Z, Sap F. (2014). Evaluation of epicardial adipose tissue, carotid intima-media thickness and ventricular functions in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 27(9-10):827-35.
- Alper Z, Erca İ, Uncu Y. (2018). A Meta-Analysis and an Evaluation of Trends in Obesity Prevalence among Children and Adolescents in Turkey: 1990 through 2015. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 10(1):59-67.
- Al-Shorman A, Al-Domi H, Al-Atoum M. (2018). The associations of body composition and anthropometric measures with carotid intima-media thickness in obese and non-obese schoolchildren: A possible predictor for cardiovascular diseases. *Vascular*, 26(3):285-290.
- Altincik A, Sayin O. (2015). Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 28(9-10):1095-100.
- Altuncu ME. (2007). Obez çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve metabolik sendrom. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı: Uzmanlık tezi, (Danışman: Y. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR).
- Altunkaynak BZ, ve Özbek E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
- American Diabetes Association. (2011). Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*, 34 Suppl 1:S11-61.
- Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. (2014) Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. *Semin Reprod Med*, 32(3):202-13.
- Andrew PJ, Mayer B. (1999). Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*, 43(3):521-31.

- Antuna-Puente B, Faraj M, Karelis AD, Garrel D, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Bastard JP. (2008). HOMA or QUICKI: is it useful to test the reproducibility of formulas? . *Diabetes Metab*, 34(3):294-6.
- Arı H, Kahraman F, Türker Y, Güler S, Baş HA, Erdoğan D. (2018). Aortic propagation velocity does not correlate with classical aortic stiffness parameters in healthy individuals. *Anatol J Cardiol*, 18(5):340-346.
- Aristimuño GG, Foster TA, Voors AW, Srinivasan SR, Berenson GS. (1984). Influence of persistent obesity in children on cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 69(5):895-904.
- Arlouskaya Y, Sawicka A, Głowala M, Giebułtowiec J, Korytowska N, Tałałaj M, Nowicka G, Wrzosek M. (2019). Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA) Concentrations in Patients with Obesity and the Risk of Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Clin Med*, 8(6):897.
- Arlt S, Schwedhelm E, Kölsch H, Jahn H, Linnebank M, Smulders Y, Jessen F, Böger RH, Popp J. (2012). Dimethylarginines, homocysteine metabolism, and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 31(4):751-8.
- Arslan N. (2014). Obezite ile Barsak Mikrobiyotası İlişkisi ve Obezitede Prebiyotikler ve Probiyotiklerin Kullanımı. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(2):148-153.
- Arslan S, Arslan N, Soylu A, Akgün C, Tepebasili I, Türkmen M, Kavukçu S. (2003). High altitude and blood pressure in children. *Yale J Biol Med*, 76(4-6):145-8.
- Arvas A. (1993). Diyabetik Anne Bebeği. *Perinatoloji Dergisi*, 1:122-127.
- Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anaforglu I, Ayhan S, Karagol S, Gunes F, Algun E. (2013). Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79(4):571-6.

- Atabek ME, Pirgon O ve Kurtoglu S. (2006). Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes research and clinical practice*, 72(3); 315–321.
- Atabek ME, Akyüz E, Selver Eklioğlu B, Çimen D. (2011). The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 3(3):132-8.
- Aydin S. (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56:94-110.
- Aydin M, Erdoğmuş F, Armutçu F, Yiğitoğlu MR. (2013). Metabolism of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA). *International Journal of Basic and Clinical Medicine.*, 1(1):61-66.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Çakmak T, Eren MN. (2014). Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides*, 58:91-7.
- Aygün N. (2014). Obezite Tanımı, Komplikasyonları, Endokrin Kontrolü ve Beslenme Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1):45-49.
- Babaoğlu K, Hatun Ş. (2002). Çocukluk çağında obezite. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 11(1), 8-10.
- Balcıoğlu İ, Başer SZ. (2008). Obezitenin psikiyatrik yönü. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, 62(1):341-348.
- Balkestein EJ, van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. (1999). The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens*, 17(12 Pt 2):1831-5.
- Bamba V. (2014). Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(9):3093-102.
- Baysal A. (2003). Sosyal eşitsizliklerin beslenmeye etkisi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 25(4), 66-72.

- Belowski J, Kedra A. (2006). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep.*, 58(2):159-78.
- Belz GG. (1995). Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther*, 9(1):73-83.
- Berchtold P, Jörgens V, Finke C, Berger M. (1981). Epidemiology of obesity and hypertension. *Int J Obes*, 5 suppl 1:1-7.
- Berkalp B, Cesur V, Corapcioglu D, Erol C, Baskal N. (1995). Obesity and left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol*, 52(1):23-6.
- Biggaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sørensen TI. (2004). Waist and hip circumferences and all-cause mortality: usefulness of the waist-to-hip ratio?. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(6):741-7.
- Black S, Kushner I, Samols D. (2004). C-reactive Protein. *J Biol Chem*, 279(47):48487-90.
- Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, Robinson E, Waldie KE, Wild CJ, Mitchell EA. (2007). Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child*, 92(10):866-71.
- Böger RH. (2003). The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*, 59(4):824-33.
- Böger RH. (2005). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med*, 10 Suppl 1:S19-25.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. (1998). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*, 98(18):1842-7.

- Bolayır HA, Kıvrak T, Gunes H, Bolayır A, Karaca I. (2018). Adropin and circadian variation of blood pressure. *Kardiol Pol*, 76(4):776-782.
- Booth RF, Martin JF, Honey AC, Hassall DG, Beesley JE, Moncada S. (1989). Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis*, 76(2-3):257-68.
- Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmessaeth J. (2018). Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 19(2):219-232.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. (1997). Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. . *Circulation*, 96(5):1432-7.
- Boyras M, Pirgon O, Akyol B, Dundar B, Cekmez F, Eren N. (2013). Importance of epicardial adipose tissue thickness measurement in obese adolescents, its relationship with carotid intima-media thickness, and echocardiographic findings. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(24):3309-17.
- Breithaupt-Grögler K, Belz GG. (1999). Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)*, 47(6):604-13.
- Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. (1991). Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*, 87(2):432-8.
- Buğdaycı G, Serin E. (2005). Asimetrik Dimetilarginin (ADMA). *Duzce Medical Journal*, 7(2):36-41.
- Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, Sabin MA, Burgner DP, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Viikari JSA, Raitakari OT, Magnussen CG. (2018). Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J*, 39(24):2263-2270.
- Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keefe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. (2012). Low circulating adropin concentrations with

obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(10):3783-91.

Çağlayan M. (2010). Obez Ve Fazla Kilolu Çocuklarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Doku Doppler Ekokardiyografi Ile Değerlendirilmesi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: Manisa, s.15 16. (Danışman: Doç. Dr. Şenol COŞKUN).

Çalışkan A, Atak N. (2013). Çocukluk Çağı Obezitesine Genel Bir Bakış. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(5):571-582.

Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. (1992). Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens*, 10(9):1025-31.

Camcı N. (2010). Çocuk Besleme Anketi'nin Geçerlilik ve Güvenilirliğinin Saptanması ve Türk Ebeveynlerine Uygulanması. T.C. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Doç. Dr. Murat BAŞ).

Cameron AJ, Magliano DJ, Söderberg S. (2013). A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev*, 14(1):86-94.

Can A. (2009). Tip 2 Diyabetik Hastalarda Asimetrik Dimetilarginin Ve Düşük Seyirli İnflamasyonun İlişkisi. T.C. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: (Danışman: Prof. Dr. Seldağ BEKPINAR).

Cao B, Gong C, Wu D, Liang X, Li W, Liu M, Su C, Qin M, Meng X, Wei L. (2019). A cross-sectional survey of adrenal steroid hormones among overweight/obese boys according to puberty stage. *BMC Pediatr*, 19(1):414.

- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*, 31(5):619-26.
- Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. (1996). Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr*, 64(1):12-7.
- Cetinalp-Demircan P, Can A, Bekpinar S, Unlucerci Y, Orhan Y. (2007). Unchanged asymmetric dimethylarginine levels in non-diabetic, premenopausal obese women who have common risk factors for cardiovascular disease. *Endocrine*, 31(2):100-4.
- Chang JB, Chu NF, Lin FH, Hsu JT, Chen PY. (2018). Relationship between plasma adropin levels and body composition and lipid characteristics amongst young adolescents in Taiwan. *Obes Res Clin Pract*, 12(Suppl 2):101-107.
- Chaput JP, Brunet M, Tremblay A. (2006). Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the 'Québec en Forme' Project. *Int J Obes (Lond)*, 30(7):1080-5.
- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. (2008). Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 16(2):265-74.
- Chen RM, Yuan X, Ouyang Q, Lin XQ, Ai ZZ, Zhang Y, Yang XH. (2019). Adropin and glucagon-like peptide-2 are associated with glucose metabolism in obese children. *World J Pediatr*, 15(6):565-571.
- Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. (2018). Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*, 34(7):e3042.
- Choudhary AK, Donnelly LF, Racadio JM, Strife JL. (2007). Diseases associated with childhood obesity. *AJR Am J Roentgenol*, 188(4):1118-30.

- Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T. (Eds). (2003). Çocuk Endokrinolojisi. *Pediatric Endocrinology and Oksoloji Derneği Yayınları*, 487-505.
- Cooke JP. (2000). Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20(9):2032-7.
- Cooke JP. (2005). ADMA: its role in vascular disease . *Vasc Med.*, 10 Suppl 1:S11-7.
- Cooper CB, Neufeld EV, Dolezal BA, Martin JL. (2018). Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 4(1):e000392.
- COSI-TUR. (2016). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması, COSI-TUR. (2016). Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1080. Ankara 2017 <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/turkiye-cocukluk-cagi-sismanlik/COSI-TUR-2016-Kitap.pdf>: Erişim tarihi:14 Ocak 2019.
- Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. (2013). Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 62(15):1309-19.
- Currò M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. (2014). Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res*, 39(8):1485-95.
- Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gözükara EM. (2001). Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 10(4), 226-235.
- Çelik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, Altas Y, Aydın S, Aydın S. (2013a). Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther*, 31(3):174-8.

- Çelik E, Yılmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, Simsek Y, Minareci Y, Aydin S. (2013b). Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*, 41(4):375-80.
- Çınar S.(2013). Farklı Sosyoekonomik Düzeylerdeki 7-14 Yaş Grubundaki Çocuklarda Obezitenin İncelenmesi. T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği Programı. Yüksek Lisans Tezi: Ankara.
- Dai S, Fulton JE, Harrist RB, Grunbaum JA, Steffen LM, Labarthe DR. (2009). Blood lipids in children: age-related patterns and association with body-fat indices: Project HeartBeat! *Am J Prev Med*, 37(1 Suppl):S56-64.
- Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. (2009). Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*, 53(24):2273-9.
- Dayi ŞÜ, Kaşıkçıoğlu H, Uslu N, Tartan Z, Uyarel H, Ökmen E, Çam N. (2005). The effect of weight loss associated with diet therapy and orlistat use on aortic stiffness. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 33(4):217-221.
- De Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. (2008). Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*, 103(6):1349-54.
- Deniz M. (2015). Çocukluk çağı obezitede kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi ve kardiyometabolik riskin yeni biyomarkerlarla belirlenmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi : (Danışman: Doç. Dr. Mustafa DOĞAN).
- Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. (1993). Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med*, 153(9):1093-103.

- Després JP, Lemieux I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 14;444(7121):881-7.
- Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. (2011). Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*, 19(1):128-33.
- Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P, Marsili A, Talini E, Giannetti M, Biadi O, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. (2006). Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr.*, 19(8):1063-71.
- Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, Rea A, Fratta F, Castaldi B, D'Andrea A, Calabrò P, Miele T, Coppola F, Russo MG, Caso P, Perrone L, Calabrò R. (2006). Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*, 27(22):2689-95.
- Dietz WH, Nelson A. (1999). Barriers to the treatment of childhood obesity: a call to action. *J Pediatr*, 134(5):535-6.
- Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. (2008). Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 102(12):1602-7.
- Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. (2005). Effects of obesity on growth and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19(3):375-90.
- Dutour A, Achard V, Sell H, Naour N, Collart F, Gaborit B, Silaghi A, Eckel J, Alessi MC, Henegar C, Clément K. (2010). Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2):963-7.

- Eckel RH. (1997). Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 96(9):3248-50.
- Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. (2004). Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism*. 53(12):1574-9.
- Eissa MA, Mihalopoulos NL, Holubkov R, Dai S, Labarthe DR. (2016). Changes in Fasting Lipids during Puberty. *J Pediatr*, 170:199-205.
- El Assar M, Angulo J, Santos-Ruiz M, Ruiz de Adana JC, Pindado ML, Sánchez-Ferrer A, Hernández A, Rodríguez-Mañas L. (2016). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) elevation and arginase up-regulation contribute to endothelial dysfunction related to insulin resistance in rats and morbidly obese humans. *J Physiol*, 594(11):3045-60.
- Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer J, Fliser D, Wagenpfeil S, Heine GH, Bode-Böger SM. (2018). Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Res Cardiol*, 107(3):201-213.
- Erdem S, Ünlü A. (2009). Asimetrik dimetil arjinin ve klinik önemi. *Selçuk Tıp Dergisi*, 25 (2):107-115.
- Ergüven M, Doğu A, Yılmaz Ö. (2007). Obez çocuklarda kan homosistein düzeylerinin ve diğer potansiyel erken aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50:241-247.
- Ersoy R, Çakır B. (2007). Obezite. *Turkish Medical Journal*, 1:107-116.
- Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. (2006). Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about?. *Swiss Med Wkly.*, 136(47-48):745-56.
- Fall T, Ingelsson E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 382(1):740-757.

- Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. (2003). Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. *Atherosclerosis*, 167(1):105-9.
- Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. (2004). Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics*, 114(6):1534-1544.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. (1999). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1):1175-82.
- Friberg P, Allansdotter-Johnsson A, Ambring A, Ahl R, Arheden H, Framme J, Johansson A, Holmgren D, Wåhlander H, Mårild S. (2004). Increased left ventricular mass in obese adolescents. *Eur Heart J*, 25(11):987-92.
- Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. (2012). Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 345:e4759.
- Frisch RE, McArthur JW. (1974). Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 185(4155):949-51.
- Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. (2000). Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*, 23(12):1835-9.
- Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, Culler MD, Mynatt RL, Butler AA. (2012). Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*, 20(7):1394-402.
- Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. (2012). Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring, Md)*, 20(7):1394-402.

- Ganguly P, Alam SF. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 14:6.
- Ganji V, Kafai MR. (2003). Third National Health and Nutrition Examination Survey. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*, 77(4):826-33.
- Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, McNamara PM. (1980). Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study. *Metabolism*, 29(11):1053-60.
- Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. (2008). Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*, 197(1):448-56.
- Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. (2004). Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 Suppl 3:S75-80.
- Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. (1998). Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis*, 139(1):197-8.
- Göney TG, Yalçın AD. (2019). Sigara Maruziyeti ve Obezite İlişkisi. Sigara Maruziyeti ve Obezite İlişkisi. *Klinik Tıp Solunum Aktüel*, 10(1):8-11.
- Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Friend A, Shah V, Dillon MJ. (1997). Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens*, 15(8):901-9.
- Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, Nieto FJ. (2005). Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*, 165(8):863-7.

- Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HP. (2013). Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *J Pediatr*, 163(4):1122-6.
- Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. (1999). Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 277(22):1775-81.
- Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, Del Giudice EM. (2010). Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord*, 10:8.
- Grotto I, Huerta M, Kark JD, Shpilberg O, Meyerovitch J. (2003). Relation of parental history of coronary heart disease to obesity in young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(3):362-8.
- Gruber HJ, Mayer C, Meinitzer A, Almer G, Horejsi R, Möller R, Pilz S, März W, Gasser R, Truschnig-Wilders M, Mangge H. (2008). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is tightly correlated with growth in juveniles without correlations to obesity related disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 116(9):520-4.
- Grün F, Blumberg B. (2009). Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol*, 304(1-2):19-29.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*, 4(4):198-203.
- Gu X, Li H, Zhu X, Gu H, Chen J, Wang L, Harding P, Xu W. (2015). Inverse Correlation Between Plasma Adropin and ET-1 Levels in Essential Hypertension: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*, 94(40):e1712.

- Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E. (1996). Güncel ve etkin bir transmitter: Nitrik oksit. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 24:311-320.
- Günöz H. (2002) Obezite. *Nobel Tıp Kitapevi*, 221-226.
- Gürel S, İnan G. (2001). Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2:39-46.
- Gürsoy E. (2016). Obeziteye Yatkın Genç Erişkin Bireylerde Aortik Elastisitenin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi. GATA Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara: (Danışman: Doç: Dr. Murat ÇELİK).
- Güvenç O, Güzeltaş A. (2017). Diyabetik Anne Bebeğinde Görülen Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(3):310-319.
- Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Bernabé, AB, Valle JFM, Vences-Velazquez A and Parra-Rojas I. (2015). Prevalence of metabolic syndrome in children with and without obesity. *Medicina Clínica (English Edition)*, 144(5):198-203.
- Hancı T, Türkön H, Aydoğdu A, Yıldız Ö, Karademirci İ, Çoker I. (2012). Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hs-crp) ve obezite ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 10(1):1-7.
- Hanh N, Tuyet LT, Dao D, Tao Y and Chu DT. (2017). Childhood Obesity Is a High-risk Factor for Hypertriglyceridemia: A Case-control Study in Vietnam. *Osong public health and research perspectives*, 8(2):138-146.
- Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Harel D. (2010). Isolated low HDL cholesterol emerges as the most common lipid abnormality among obese adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*, 49(1):29-34.
- Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, Butner KL. (2013). Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nat Sci Sleep*, 1;5:27-35.
- Hartz AJ, Rupley DC Jr, Kalkhoff RD, Rimm AA. (1983). Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. *Prev Med*, 12(2):351-7.

- Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. (2008). Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 167(4):383-9.
- Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. (2013). Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *Eur J Pediatr*, 172(1):59-69.
- Hawkins SS, Cole TJ, Law C, Millennium Cohort Study Child Health Group (2009). An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Journal of epidemiology and community health*, 63(2):147-155.
- Haynes WG. (2002). Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs Ther*, 16(5):391-9.
- Health Behaviour In School-Aged Children (HBSC) Study. (2012). Health Behaviour In School-Aged Children (HBSC) Study (2012). Currie C, Zanotti C, Morgan A, Currie D, De Looze M, Roberts C, Samdal O, Smith ORF, Barnekow V. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 Survey. 271: ISBN:978-92-890-1423-6.
- Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. (2004). Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res*, 12(3):482-7.
- Helvacı A, Tipi FF, Belen E. (2014). Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1):5-14.
- Heslop P, Smith GD, Metcalfe C, Macleod J, Hart C. (2002). Sleep duration and mortality: The effect of short or long sleep duration on cardiovascular and all-cause mortality in working men and women. *Sleep Med*, 3(4):305-14.

- Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. (2003). Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res*, 26(7):541-6.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. (1998). The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*, 128(4):262-9.
- Hoşaf M. (2016). Maskeli hipertansiyon hastalarında serum SDMA, l-NMMA ve ADMA düzeyleri / Masked hypertension in patients ADMA, SDMA and l-NMMA levels. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı . Yüksek Lisans Tezi, (Danışman: Prof. Dr. Ali ÜNLÜ).
- Hou YC, Janczuk A, Wang PG. (1999). Current trends in the development of nitric oxide donors. *Curr Pharm Des*, 5(6):417-41.
- [\(2017\).http://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573.](http://tuikweb.tuik.gov.tr) (Erişim tarihi: 02.06.2020).
- <https://havanikoru.saglik.gov.tr>.<https://havanikoru.saglik.gov.tr/component/content/article/104-kategorisiz/213-turkiye-de-tutunle-mucadele-sureci.html>? (Erişim tarihi: 08.11.2020).
- <https://tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>.<https://tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>. Koroner Kalp Hastalığı Riski ve Değerlendirilmesi. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Ve Tedavi Kılavuzu. (Erişim tarihi: 08.11.2020).
- <https://www.who.int/growthref/en/>. (2007). World Health Organization (WHO), 2007. Growth Reference Data for 5-19 years. Erişim tarihi:10 Mart 2020. Erişim adresi:http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age_field/en/.
- Hu T, Chouinard M, Cox AL, Sipes P, Marcelo M, Ficorilli J, Li S, Gao H, Ryan TP, Michael MD, Michael LF. (2006). Farnesoid X receptor agonist reduces serum asymmetric dimethylarginine levels through hepatic dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 gene regulation. *J Biol Chem*, 281(52):39831-8.

- Huang F, del-Río-Navarro BE, Pérez Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Navarro-Olivos E, Villafaña S, Bravo G, Hong E. (2013). Changes in ghrelin and asymmetrical dimethylarginine in obese Mexican adolescents after six-month lifestyle intervention. *Endocrine*, 43(3):603-10.
- Huang S, Xu Y, Peng WF, Cheng J, Li HH, Shen LS, Xia LL. (2019). A correlational study between serum asymmetric dimethylarginine level and impaired glucose tolerance patients associated with obesity. *J Cell Physiol*, 234(7):10640-10645.
- Huang Y, Wu K, Li H, Zhou J, Xiong D, Huang X, Li J, Liu Y, Pan Z, Mitchell DT, Wu F, Zhang XY. (2020). Homocysteine level, body mass index and clinical correlates in Chinese Han patients with schizophrenia. *Sci Rep*, 10(1):16119.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5):968-77.
- Huffman FG, Whisner S, Zarini GG, Nath S. (2010). Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes. *Int J Environ Res Public Health*, 7(3):842-52.
- Huseini M, Wood GC, Seiler J, Argyropoulos G, Irving BA, Gerhard GS, Benotti P, Still C, Rolston DD. (2014). Gastrointestinal symptoms in morbid obesity. *Front Med (Lausanne)*, 1:49.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. (2005). Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2(10):536-43.
- l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Müller J, Wabitsch M, Widhalm K, Holl R; APV-Study Group. (2008). Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring)*, 16(7):1672-9.

- Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. (2001). Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8):3595-8.
- Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C, Patsouras N, Kalfarentzos F, Lekakis J, Kremastinos DT, Alexopoulos D. (2007). Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid. *obesity: a 3-year follow-up study. J Hypertens*, 25(2):439-47.
- İnal S, Canbulat N. (2012). Çocukluk çağı obezitesine genel bakış. *Journal of Current Pediatrics*, 11:27-30.
- Ingul CB, Tjonna AE, Stolen TO, Stoylen A, Wisloff U. (2010). Impaired cardiac function among obese adolescents: effect of aerobic interval training. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(9):852-9.
- Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, Glascock BJ, Garcia VF, Kimball TR. (2008). Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*, 51(14):1342-8.
- Irigaray P, Ogier V, Jacquenet S, Notet V, Sibille P, Méjean L, Bihain BE, Yen FT. (2006). Benzo[a]pyrene impairs beta-adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice. A novel molecular mechanism of toxicity for a common food pollutant. *FEBS J*, 273(7):1362-72.
- İşgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. (2016). Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*, 8(2):150-6.
- Işıklar ÖÖ, Mutaf I. (2010). Asymmetric Dimethylarginine and it's Clinical Significance. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 8:75-89.
- Itagi DV, Patil R. (2011). Obesity in children and adolescents and its relationship with hypertension. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(2):259-266.
- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. (1999). Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 99(24):3092-5.

- Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. (2020). Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions-Review of a Decade of Research. *Molecules*, 25(3):549.
- Jasik CB, Lustig RH. (2008). Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". *Ann N Y Acad Sci*, 1135:265-79.
- Jiang F, Zhu S, Yan C, Jin X, Bandla H, Shen X. (2009). Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr*, 154(6):814-8.
- Jolliffe CJ, Janssen I. (2006). Vascular risks and management of obesity in children and adolescents. *Vasc Health Risk Manag*, 2(2):171-87.
- Jones-Smith JC, Fernald LC, Neufeld LM. (2007). Birth size and accelerated growth during infancy are associated with increased odds of childhood overweight in Mexican children. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(12):2061-2069.
- Kakimoto Y, Akazawa S. (1970). Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem*, 245(21):5751-8.
- Kalra DK. (2004). Homocysteine and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*, 6(2):101-6.
- Kalra M, Inge T. (2006). Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea in adolescents. *Paediatr Respir Rev*, 7(4):260-7.
- Kamper AM, Spilt A, de Craen AJ, van Buchem MA, Westendorp RG, Blauw GJ. (2004). Basal cerebral blood flow is dependent on the nitric oxide pathway in elderly but not in young healthy men. *Exp Gerontol*, 39(8):1245-8.
- Karaçil MŞ, Şanlıer N. (2014). Obezitenin çevre ve sağlık üzerine etkileri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2),786-803.

- Karakaş S, Taşer F, Yıldız Y, Köse H. (2005). Tıp fakültesi ve spor yüksekokul öğrencilerinde Biyoelektiriksel İmpedans Analiz (BIA) yöntemi ile vücut kompozisyonlarının karşılaştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 6(3):5-9.
- Karakoç S, Çalapoğlu NŞ, Gonca T, Tülüceoğlu EE, Öztürk Ö, Çalapoğlu M. (2019). Obezitede Adiponektin, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör-Alfa Düzeyleri ve Vücut Kitle İndeksi Değişiklikleri Arasındaki İlişki. *Gelecek Vizyonlar Dergisi*, 3(3):1-8.
- Karakuş ve Akkurt. (2017). Karakuş M, Akkurt S. Egzersiz ve Arteriyel Sertlik. *Turkish Journal of Sports Medicine*, 52:(1) 25-35.
- Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, Jahangiri M, Mohamed-Ali V. (2010). Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2010 Jul;30(7):1340-6. .
- Katz SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, Whelan J. (1999). Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation.*, 99(16):2113-7.
- Kayıhan G, Ersöz G. (2009). Comparison of the different methods of measurement used in the detection of body fat rate and diagnosis of obesity in adolescents aged from 15 up to 18. *Türkiye Kliniklerin Spor Bilimleri Dergisi*, 1(2), 107–116.
- Keskin S, Sayali E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. (2005). Obezite ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 25(5):636-641.
- Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, Hurtig T, Jarvelin MR, Rodriguez A. (2014). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(4):425-36.
- Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. (2003). Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem*, 49(10):1691-5.

- Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Böger SM, Tsikas D, Frölich JC, Hoyer MM, Haller H, Fliser D. (2004). Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, 109(2):172-7.
- Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 21(9):2446-51.
- Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Vollmer S, Bode-Böger SM. (2008). L-Arginine, ADMA, SDMA, creatinine, MDRD formula: detour to renal function testing. *J Nephrol*, 21(6):959-61.
- Kim SJ, Kim HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Hong YM. (2012). Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ J*, 42(7):471-8.
- Kim JY, Cho J, Yang HR. (2018). Biochemical Predictors of Early Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Young Children with Obesity. *J Korean Med Sci*, 33(16):e122.
- Kinik ST, Varan B, Yildirim SV, Tokel K. (2006). The effect of obesity on echocardiographic and metabolic parameters in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19(8):1007-14.
- Kırış A. (2009). İzole Koroner Arter Ektazili Olgularda Arteryel Stifnes İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Trabzon: (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Şahin KAPLAN).
- Kithas AC, Broxterman RM, Trinity JD, Gifford JR, Kwon OS, Hyden JR, Nelson AD, Jessop JE, Bledsoe AD, Morgan DE, Richardson RS. (2020). Nitric oxide synthase inhibition with N(G)-monomethyl-L-arginine: Determining the window of effect in the human vasculature. *Nitric Oxide*, 104-105:51-60.
- Kliethermes S, Ma M, Purtell C, Balasubramanian N, Gonzalez B, Layden TJ and Cotler SJ. (2017). An assessment of racial differences in the upper limits of

normal ALT levels in children and the effect of obesity on elevated values. *Pediatric obesity*, 12(5):363-372.

Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. (2005). Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48:308-315.

Kocaoglu C, Buyukinan M, Erdem SS, Ozel A. (2015). Are obesity and metabolic syndrome associated with plasma adropin levels in children? *J Pediatr Endocrinol Metab*, 28(11-12):1293-7.

Kocaoğlu B, Köksal O. (1985). The Effect Of Socio-Economic Conditions On Growth, Development and Obesity Among Adolescents In Turkey. *Beslenme ve Diet Dergisi*, 14: 25-37.

Köksal G, Özel H. (2008a). Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı. Yayın No:729, Ankara: Erişim: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t5>.

Köksal G, Özel HG. (2008b). Okul öncesi dönemde obezite. Özel Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü: ISBN : 978-975-590-245-6.

Kono Y, Yoshinaga M, Oku S, Nomura Y, Nakamura M, Aihoshi S. (1994). Effect of obesity on echocardiographic parameters in children. *Int J Cardiol*, 46(1):7-13.

Konukoğlu D, Serin O, Turhan MS. (2005). Plasma total homocysteine concentrations in obese and non-obese female patients with type 2 diabetes mellitus; its relations with plasma oxidative stress and nitric oxide levels. *Clin Hemorheol Microcirc*. 33(1):41-6.

Kotchen TA. (2010). Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*, 23(11):1170-8.

- Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. (2007). Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*, 120 Suppl 4:S193-228.
- Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, Kousoulas KG, Rogers PM, Kesterson RA, Thearle M, Ferrante AW Jr, Mynatt RL, Burris TP, Dong JZ, Halem HA, Culler MD, Heisler LK, Stephens JM, Butler AA. (2008). Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.*, 8(6):468-81.
- Kürekçi F. (2019). Çocuklarda obezite komplikasyonlarının değerlendirilmesi . Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıp Uzmanlık Tezi : (Danışman: Prof. Dr. Aysun BİDECİ).
- Kurtoğlu. (2012). Kurtoğlu S. (2012). Adolesanda Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 16(Supp);S:35-43.
- Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. (2010). Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 169(11):1329-35.
- Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F and Mazicioglu M. (2012). The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr.*, 171(9):1331-7.
- Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. (1992). Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*, 13(8):1040-5.
- Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. (2011). Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*, 170(6):719-29.

- Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. (2009). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics (Sao Paulo)*, 64(5):471-8.
- Landsberg L, Krieger DR. (1989). Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*, 2(3 Pt 2):125-132.
- Lau E, Neves JS, Ferreira-Magalhães M, Carvalho D, Freitas P. (2019). Probiotic Ingestion, Obesity, and Metabolic-Related Disorders: Results from NHANES, 1999-2014. *Nutrients*, 11(7):1482.
- Laurson KR, Lee JA, Gentile DA, Walsh DA, Eisenmann JC. (2014). Concurrent Associations between Physical Activity, Screen Time, and Sleep Duration with Childhood Obesity. *ISRN Obes*, 2014:204540.
- Lavine JE and Schwimmer JB. (2004). Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clinics in liver disease*, 8(3):549-58.
- Lee W, Lee HJ, Jang HB, Kim HJ, Ban HJ, Kim KY, Nam MS, Choi JS, Lee KT, Cho SB, Park SI, Lee HJ. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is identified as a potential biomarker of insulin resistance in skeletal muscle. *Sci Rep*, 8(1):2133.
- Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. (1992). Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*, 83(6):717-21.
- Leung SS, Ng MY, Lau TF. (1995). [Prevalence of obesity in Hong Kong children and adolescents aged 3-18 years]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 29(5):270-2.
- Levent E. (2014). Çocuklarda Karotis İntima Media Kalınlığı. *The Journal of Pediatric Research*, 1(3):127-9.
- Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. (1990). Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J*, 119(3 Pt 2):712-7.

- Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. (2016). A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. . *Clin Chim Acta*, 453:107-13.
- Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. (2011). Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med*, 50(15):1523-7.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.*, 105(9):1135-43.
- Lifshitz F. (2008). Obesity in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 1(2):53-60.
- Litwin M, Niemirska A. (2009). Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*, 24(4):707-19.
- Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*, 78:113-120.
- Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, Al-Omran M, Teoh H, Verma S. (2010). Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.*, 122:185-92.
- Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. (2001). Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet (London, England)*. 357(9255):505-508.
- Lundbäck V, Ekbom K, Hagman E, Dahlman I, Marcus C. (2017). Thyroid-Stimulating Hormone, Degree of Obesity, and Metabolic Risk Markers in a Cohort of Swedish Children with Obesity. *Horm Res Paediatr*, 88(2):140-146.
- Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. (2001). Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*, 9(3):179-87.
- Magalhães EI, Sant'Ana LF, Priore SE, Franceschini Sdo C. (2014). [Waist circumference, waist/height ratio, and neck circumference as parameters of central obesity assessment in children]. *Rev Paul Pediatr*. 32(3):273-281.

- Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. (2016). Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? . *Curr Atheroscler Rep*, 18(5):21.
- Mangiacapra F, Conte M, Demartini C, Muller O, Delrue L, Dierickx K, Di Sciascio G, Trimarco B, De Bruyne B, Wijns W, Bartunek J, Barbato E. (2016). Relationship of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with extent and functional severity of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*, 220:629-33.
- Manoff EM, Banffy MB, Winell JJ. (2005). Relationship between Body Mass Index and slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop*, 25(6):744-6.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. (1997). Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*, 145(5):408-15.
- Marchesini G, Manini R, Bianchi G, Sassi S, Natale S, Chierici S, Visani F, Baraldi L, Forlani G, Melchionda N. (2002). Homocysteine and psychological traits: a study in obesity. *Nutrition*, 18(5):403-7.
- Marton E, Feletti A, Mazzucco GM, Longatti P. (2008). Pseudotumor cerebri in pediatric age: role of obesity in the management of neurological impairments. *Nutr Neurosci*, 11(1):25-31.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. (2004). Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(1):29-33.
- Mazur A, Ostański M, Telega G, Malecka-Tendera E. (2010). Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis*, 211(2):596-600.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. (2003). Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 108(20):2460-6.

- McCarty MF. (2003). A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. *Medical hypotheses*, 61(2):173-176.
- McLaughlin T, Stühlinger M, Lamendola C, Abbasi F, Bialek J, Reaven GM, Tsao PS. (2006). Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(5):1896-900.
- Mehta SK. (2016). Waist circumference to height ratio and left ventricular mass in children and adolescents. *Cardiol Young*, 26(4):658-62.
- Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. (2001). Framingham Offspring Study. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care*, 24(8):1403-10.
- Menentoğlu ME. (2018). Obezite hastalığı ile takipli olan hastalardaki internal karotis arter intima kalınlığının takip açısından önemi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi . Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, (Danışman: Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU).
- Mentes E, Menten B, Karacabey K. (2011). Obesity and exercise in adolescent period. *Journal of Human Sciences*, 8(2):963-977.
- Meredith-Jones KA, Williams SM, Taylor RW. (2015). Bioelectrical impedance as a measure of change in body composition in young children. *Pediatr Obes*, 10(4):252-9.
- Mikola H, Pahkala K, Niinikoski H, Rönnemaa T, Viikari JSA, Jula A, Juonala M, Raitakari OT. (2017). Cardiometabolic Determinants of Carotid and Aortic Distensibility From Childhood to Early Adulthood. *Hypertension*, 70(2):452-460.
- Mittermayer F, Pleiner J, Krzyzanowska K, Wiesinger GF, Francesconi M, Wolzt M. (2005). Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical

- dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*, 117(23-24):816-20.
- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. (1999). Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 99(9):1141-6.
- Monteiro R, Azevedo I. (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*, 2010:289645.
- Morrison JA, Barton B, Biro FM, Sprecher DL, Falkner F, Obarzanek E. (1994). Sexual maturation and obesity in 9- and 10-year-old black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*, 124(6):889-95.
- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. (2011). Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*, 364(25):2392-404.
- Must A, Dallal GE, Dietz WH. (1991). Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*, 53(4):839-46.
- Nakajima T, Matsuoka Y, Kakimoto Y. (1971). Isolation and identification of N-G-monomethyl, N-G, N-G-dimethyl- and N-G,N' G-dimethylarginine from the hydrolysate of proteins of bovine brain. *Biochim Biophys Acta*, 230(2):212-22.
- Narin F, Atabek ME, Karakukcu M, Narin N, Kurtoglu S, Gumus H, Coksevim B, Erez R. (2005). The association of plasma homocysteine levels with serum leptin and apolipoprotein B levels in childhood obesity. *Ann Saudi Med*, 25(3):209-14.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Koch W, Kölling K, Mehilli J, Schömig A. (2008). Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18(1):66-73.

Neal WA. (2007). Disorders of lipoproteins metabolism and transport. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. . *Philadelphia: Saunders Elsevier* , p558.

Nelson Textbook of Pediatrics 21TH Edition. (2020). Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. (2020). Obesity In; Behrman RE, Kliegman RE, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics 21TH Edition*. Chapter 60.

Nemecek D, Sebelesky C, Woditschka A, Voitl P. (2017). Overweight in children and its perception by parents: cross-sectional observation in a general pediatric outpatient clinic. *BMC pediatrics*, 17(1):212.

NG M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Hussein A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J,

- Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. (2013). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 384(9945):766–781.
- Nijveldt RJ, Siroen MP, Teerlink T, van Leeuwen PA. (2004). Elimination of asymmetric dimethylarginine by the kidney and the liver: a link to the development of multiple organ failure? *J Nutr*, 134(10 Suppl):2848-2852.
- Nilsson-Ehle P. (1981). Impaired regulation of adipose tissue lipoprotein lipase in obesity. *Int J Obes*, 5(6):695-699.
- Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvåle G. (1995). Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 274(19):1526-33.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*, 295(13):1549-55.
- Ohtsuka S, Kakiyama M, Watanabe H, Sugishita Y. (1994). Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol*, 24(5):1406-14.
- Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, Goelitz D, Keyes KM, Kuijpers R, Lesinskiene S, Mihova Z, Otten R, Fermanian C, Haro JM, Kovess V. (2015). Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC public health*. 15:475.
- Onat A. (2003). Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 31(5):279-289.
- Oruc CU, Akpınar YE, Dervisoglu E, Amikishiyev S, Salmaslıoğlu A, Gurdol F, Omer B. (2017). Low concentrations of adropin are associated with

endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*, 55(1):139-144.

Öklü K. (2019). Obezitenin oksidatif strese etkisinin tiol/disülfid dengesi ile değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı: Tıpta Uzmanlık Tezi, (Danışman: Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ).

Öktem F. (2010). Obez çocuklarda ambulatuvar arteriyel kan basıncı izlem sonuçları. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*, 37(4):353-357.

Önal Z, Adal E. (2014). Çocukluk çağında obezite. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1):39-44.

Öner N, Vatanserver U, Sari A, Ekuklu E, Güzel A, Karasalihoğlu S, Boris NW. (2004). Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly.*, 134(35-36):529-33.

Önsüz MF, Zengin Z, Özkan M, Şahin H, Gedikoğlu S, Erseven S, Bektaş H. (2011). Sakarya'da bir ilköğretim okulu öğrencilerinde obezite ve hipertansiyonun değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 1(3):86-92.

Özbey ve Uçar. (2018). Özbey Ü, Uçar A. (2018). Astımla ilişkili Güncel Faktörler: Obezite ve Beslenme. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2):70-77.

Özdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. (2010). Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr Cardiol*, 31(6):853-60.

Özkaya Ş, Edinsel Ş, Özkaya E, Hamzaçebi H. (2009). Sigara paketleri üzerinde yer alan yeni uyarı yazılarının lise öğrencileri üzerinde etkileri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 57(3):327-332.

Öztora S. (2005). İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevelansının Belirlenmesi Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. T. C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi (Danışman: Doç. Dr. Sami HATİPOĞLU).

- Paik WK, Kim S. (1968). Protein methylase I. Purification and properties of the enzyme. *J Biol Chem*, 243(9):2108-14.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. (2006). Altered respiratory physiology in obesity . *Can Respir J*, 13(4):203-10.
- Parikh RM, Mohan V. (2012). Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(1):7-12.
- Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. (2009). CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest*, 119(1):136-45.
- Pehlivantürk B. (2000). Ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):574-581.
- Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E, Patti ME, Oken E. (2014). Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 22(12):2570-8.
- Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, Tripepi G, Sesti G, Zoccali C. (2005). Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 46(3):518-23.
- Plagemann A, Harder T, Melchior K, Rake A, Rohde W, Dörner G. (1999). Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport*, 10(15):3211-6.
- Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ. (2004). Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender. *Nicotine Tob Res*, 6(3):397-425.
- Purcell M, Flores YN, Zhang ZF, Denova-Gutiérrez E and Salmeron J. (2013). Prevalence and predictors of alanine aminotransferase elevation among normal weight, overweight and obese youth in Mexico. *Journal of digestive diseases*, 14(9):491-499.

- Qiao Y, Ma J, Wang Y, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Johnson WD, Kuriyan R, Kurpad A, Lambert EV, Maher C, Maia J, Matsudo V, Olds T, Onywera V, Sarmiento OL, Standage M, Tremblay MS, Tudor-Locke C, Church TS, Zhao P, Hu G; ISCOLE Research Group. (2015). Birth weight and childhood obesity: a 12-country study. *Int J Obes Suppl.* 5(Suppl 2):S74-S79.
- Qiu X, He JR, Zhao MG, Kuang YS, Xu SQ, Zhang HZ, Hu SP, Chen J, Xia HM. (2014). Relationship between human cord blood adipon levels and fetal growth. *Peptides*, 52:19-22.
- Rabkin SW. (2007). Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*, 8(3):253-61.
- Raghavan SA, Dikshit M. (2004). Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol Res*, 49(5):397-414.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Rönnemaa T, Akerblom HK, Viikari JS. (2003). Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*, 290(17):2277-83.
- Raj M. (2012). Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(1):13-9.
- Raj M, Kumar RK. (2010). Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res.*, 132:598-607.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. (2005). Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*, 330(7504):1357.
- Reisin E, Jack AV. (2009). Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*, 93(3):733-51.

- Richter B, Niessner A, Penka M, Grdić M, Steiner S, Strasser B, Ziegler S, Zorn G, Maurer G, Simeon-Rudolf V, Wojta J, Huber K. (2005). Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost.*, 94(6):1306-11.
- Rider OJ, Holloway CJ, Emmanuel Y, Bloch E, Clarke K, Neubauer S. (2012). Increasing plasma free fatty acids in healthy subjects induces aortic distensibility changes seen in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5(3):367-75.
- Robinson MR, Scheuermann-Freestone M, Leeson P, Channon KM, Clarke K, Neubauer S, Wiesmann F. (2008). Uncomplicated obesity is associated with abnormal aortic function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 10(1):10.
- Rocchini AP, Yang JQ, Gokee A. (2004). Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension*, 43(5):1011-6.
- Romualdo MC, Nóbrega FJ and Escrivão MA. (2014). Insulin resistance in obese children and adolescents. *Jornal de pediatria*, 90(6):600–607.
- Rooney BL, Mathiason MA, Schauburger CW. (2011). Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Maternal and child health journal*, 15(8):1166-1175.
- Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. (1994). Participation of nitric oxide in the regulation of renal function: possible role in the genesis of arterial hypertension. *J Hypertens*, 12(6):625-31.
- Rumboldt M, Rumboldt Z, Pesenti S. (2003). Premature parental heart attack is heralding elevated risk in their offspring. *Coll Antropol*, 27(1):221-8.
- Sabin MA, Ford AL, Holly JM, Hunt LP, Crowne EC, Shield JP. (2006). Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. *Arch Dis Child*, 91(2):126-30.
- Şafak S. (2013). Obezitenin Biyokimyasal Açidan Değerlendirilmesi. T.C. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Bitirme Tezi, Kayseri, (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Behzat Çimen).

- Sağlık Bakanlığı. (2010). Sağlık Bakanlığı. Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: ISBN: 978-975-590-311-8.
- Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS.(2015). Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care.*, 4(2):187-92.
- Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Fernández AL, González-Juanatey JR, Eiras S. (2010). Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299(1):H202-9.
- Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. (2002). Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem*, 13(2):75-79.
- Sangun Ö, DüNDAR B, Köşker M, Pirgon Ö and DüNDAR N. (2011). Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 3(2):70-76.
- Sanlier N, Yabancı N. (2007). Relationship between body mass index, lipids and homocysteine levels in university students. *J Pak Med Assoc*, 57(10):491-5.
- Sarı E, Yıldız FM, İnalhan M, Sarı İ, Sezer GR, Sarı İ. (2012). Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom Prevalansı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 43(3):114–119.
- Sarria A, Moreno LA, Garcia-Clop LA, Fleta S, Morellan MP, Bueno M. (2001). Body mass index ,triceps skinfold and waist circumference in screening for adiposity in male children and adolescent. *Acta Pediatr*, 90:387-92.
- Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(11):1453-1458.

- Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. (2014). Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 27(5-6):479-84.
- Schini-Kerth VB. (2003). Homocysteine, a proinflammatory and proatherosclerotic factor: role of intracellular reactive oxygen species. *Circ Res*, 93(4):271-3.
- Schulze F, Carter AM, Schwedhelm E, Ajjan R, Maas R, von Holten RA, Atzler D, Grant PJ, Böger RH. (2010). Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 208(2):518-23.
- Schusterova I, Leenen FH, Jurko A, Sabol F, Takacova J. (2014). Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Obes*, 9(1):63-70.
- Sciacqua A, Grillo N, Quero M, Sesti G, Perticone F. (2012). Asymmetric dimethylarginine plasma levels and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci*, 13(11):13804-15.
- Seravalle G, Grassi G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*, 122:1-7.
- Shah SH, Newby LK. (2003). C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. *Cardiol Rev*, 11(4):169-79.
- Sharpe JA, Naylor LH, Jones TW, Davis EA, O'Driscoll G, Ramsay JM, Green DJ. (2006). Impact of obesity on diastolic function in subjects < or = 16 years of age. *Am J Cardiol*, 98(5):691-3.
- Shulman GI. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106(2):171-6.
- Simkin B, Arce R. (1962). Steroid excretion in obese patients with colored abdominal striae. *N Engl J Med*, 266:1031-5.
- Sitil A, Çavdar C, Yeniçerioglu Y, Çömlekçi A, Çamsan A. (2002). Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki uygulama alanları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11(4), 189-190.

- Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28: 402–409.
- Sommer A, Twig G. (2018). The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*, 18(10):91.
- Sönmez K, Akçakoyun M, Demir D, Akçay A, Pala S, Duran NE, Bakal RB, Gençbay M, Değertekin M, Turan F. (2002). Koroner arter hastalığı bulunan olgularda obezite derecelerinin diğer risk faktörleriyle ilişkisi [Risk factor distribution according to the obesity degree in patients with coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2(3):203-10.
- Sönmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, Ercin CN, Dogru T, Kilic S, Uckaya G, Yilmaz MI, Erbil MK, Kutlu M. (2010). Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 32(3):179-83.
- Sorof J, Daniels S. (2002). Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*, 40(4):441-7.
- Soylu A, Kavukçu S, Türkmen M, Cabuk N, Duman M. (2000). Effect of socioeconomic status on the blood pressure in children living in a developing country. *Pediatr Int.*, 42(1):37-42.
- Lüscher TF, Fliser D, Bahlmann FH, Landmesser U. (2013). Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity*, 38(4):754-68.
- Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, HersHKovitz E, Iughetti L, Krude H, Latzer Y, Lustig RH, Pescovitz OH, Pinhas-Hamiel O, Rogol AD, Shalitin S, Sultan C, Stein D, Vardi P, Werther GA, Zadik Z, Zuckerman-Levin N, Hochberg Z; Obesity Consensus Working Group. (2005). Childhood obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(3), 1871–1887.

- Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. (2015). Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep*, 38(1):23-9.
- Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, Markan KR, Nakano K, Hirshman MF, Tseng YH, Goodyear LJ. (2013). Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*, 123(1):215-23.
- Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. (2006). Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*, 37(3):800-5.
- Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. (1988). Aortic distensibility in post-stenotic aortic dilatation: the effect of co-existing coronary artery disease. *J Cardiol*, 18(1):189-95.
- Stovitz SD, Pardee PE, Vazquez G, Duval S, Schwimmer JB. (2008). Musculoskeletal pain in obese children and adolescents. *Acta Paediatr*, 97(4):489-93.
- Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. (2000). Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*, 136(6):727-33.
- Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. (2002). Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*, 287(11):1420-6.
- Styne DM. (2001). Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.*, 48(4), 823-54.
- Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, Kocaoglu B, Keskin Y, Hayran O, Manios Y. (2005). Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Prev Med*, 41(2):614-21.

- Switkowski KM, Jacques PF, Must A, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. (2016). Maternal protein intake during pregnancy and linear growth in the offspring. *Am J Clin Nutr*, 104(4):1128-1136.
- Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, Frölich JC, Böger RH. (2003). ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res*, 57(1):244-52.
- Şahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, Yilmaz N. (2006). Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci*, 36(4):449-54.
- Şanlıer N. (2005). Gençlerde biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler, vücut bileşimi, beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 25(3):47-73.
- Tabanlı G. (2017). Obez çocuklarda solunum fonksiyon testleri ve efor kapasitesinin değerlendirilmesi. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, (Danışman: Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN).
- Taçıyıldız H. (2009). Diyabetik Hemodiyaliz Hastalarında Asimetrik Dimetilarginin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul: (Danışman: Nezaket EREN).
- Taheri S. (2006). The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. *Arch Dis Child*, 91(11):881-4.
- Tain YL, Hsu CN. (2017). Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*, 9(3):92.
- Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. (2013). Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of

validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev*, 14(11):895-905.

Tariq K, Khan MA. (2016). Asymmetrical dimethyl arginine in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *J Pak Med Assoc*. 66(8):957-60.

Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. (2004). Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27(3):765-9.

Taşkınöz C. (2011). 9-11 yaş ilköğretim öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre araştırılması / Investigation of physical activity on elementary school students age 9-11 by age and sex. Muğla Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, (Danışman: Doç. Dr. Özcan SAYGIN).

Taylor et al. (2000). Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. (2000). Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*, 72(2):490-5.

Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, Ghorbani S, Tanofsky-Kraff M, Adler-Wailes DC, Brady S, Reynolds JC, Calis KA, Yanovski JA. (2006). Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics*, 117(6):2167-74.

Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong S, van Leeuwen PA. (2002). Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*, 303(2):131-7.

Tekün E. (2015). Farklı Eğitim Düzeylerindeki Obez Olan ve Olmayan Bireylerin Fonksiyonel Besinleri Kullanma Durumlarının Belirlenmesi. İstanbul Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi: (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Zeynep ÖZERSON).

- Temel İ, Özerol E. (2002) Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9(2):149-157.
- Thaman R, Arora GP. (2013). Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology the discussion goes on! *Journal of Physiology and Pharmacology Advances*, 3(33):48-56.
- Theorell-Haglöw J, Berglund L, Berne C, Lindberg E. Both habitual short sleepers and long sleepers are at greater risk of obesity: a population-based 10-year follow-up in women. *Sleep Med*, 15(10):1204-11.
- Topal K, Saatçi E. (2015). Obezite ve Dislipidemi . *Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*, 6(3):33-38.
- Topaloglu O, Gokay F, Kucukler K, Burnik FS, Mete T, Yavuz HC, Berker D, Guler S. (2013). Is autoimmune thyroiditis a risk factor for early atherosclerosis in premenopausal women even if in euthyroid status? . *Endocrine.*, 44(1):145-51.
- Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. (2013). Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* , 61(8):1161-4.
- Torley D, Bellus GA, Munro CS. (2002). Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol*, 147(6):1096-101.
- Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. (2000). C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(9):2094-9.
- Toto-Moukouro JJ, Achimastos A, Asmar RG, Hugues CJ, Safar ME. (1986). Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J*, 112(1):136-40.
- Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4):707-9.

- Tsikas D. (2017). Does the inhibitory action of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the endothelial nitric oxide synthase activity explain its importance in the cardiovascular system? The ADMA paradox. *J Controversies Biomed Res*, 3(1):16–22.
- Tsikas D, Bollenbach A, Hanff E, Kayacelebi AA. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovasc Diabetol*, 17(1):1.
- Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Tongboonchoo C, Vudhivai N, Changbumrung S, Tungtrongchitr A, Phonrat B, Viroonudomphol D, Pooudong S, Schelp FP. (2003). Serum homocysteine, B12 and folic acid concentration in Thai overweight and obese subjects. *Int J Vitam Nutr Res*, 73(1):8-14.
- Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 (TBSA). (2014). Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931.
- Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR 2016). Özcebe H, Bost TB, Yardım N, Yardım MS, Gögen S. (2017). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul İkinci Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması: COSI-TUR 2016. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. Sağlık Bakanlığı. Yayın No: 1080: ISBN No:978-975-590-658-4.
- Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR). (2013) Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 920, Ankara 2014. Erişim: http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/cosi_tr-2014.pdf. Erişim tarihi:14 Ocak 2019.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2019). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara. 8. Baskı: ISBN: 978-605-4011-31-5.

- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2017). http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2017_31_20170607.pdf. Erişim Tarihi: 06.11.2020.
- Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ). (2011). T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü/ HÜ. SBF Beslenme ve Diyetetik Bölümü/ MEB Sağlık İşleri Daire Başkanlığı. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu: Ankara.
- Türköz Y, Özerol E. (1997). Nitrik oksit’in etkileri ve patolojik rolleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 4(4):453-461.
- tutun.mucadele@saglik.gov.tr. (2016). Ülkemizdeki Tütün Kontrol Çalışmaları. Tütün ve Madde Bağımlılığı ile Mücadele Dairesi Başkanlığı. (Erişim Tarihi:21.10.2020).
- Tütüncü İ. (2014). Kastamonu İl Merkezinde 13 İlköğretim Okulunda 5-15 Yaş Grubu Öğrencilerde Fazla Kiloluluk ve Obezite Prevalansı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2): 141-151.
- Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H, Sisman AR, Yuksel F, Yesil S. (2010). The levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in normal weight, overweight and obese people. *Clin Med Res*, 8(2):89-95.
- Ünsal H, Ekici E. (2015). Çocukluk Çağı Obezitesinin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 9(4):264-270.
- Ural D. (2011). Cardiovascular risk assessment and risk stratification-guided therapy: predict, prevent and individualize/Kardiyovasküler risk belirlenmesi ve tabakalandırılmasının kilavuzluğuyla yapılan tedavi yaklaşımı: ongor, onle ve bireyselleştir. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*, 11(6):551-557.

- Uysal A. (2005) Obez Olgularda Obezite ile Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi. T.C. Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalık Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.
- Vallance P, Leiper J. (2004). Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(6):1023-30.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. (1989). Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, 2(8670):997-1000.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 7;339(8793):572-5.
- Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L, Verhulst SL, Desager KN, Ramet J, Suys BE. (2008). Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res*, 64(2):205-9.
- Varleta P, Concepción R, Vargas P, Casanova H. (2013). Grosor íntima media carotídeo y asociación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales y metabólicos [Association of carotid intima-media thickness with traditional cardiovascular risk and metabolic factors]. *Rev Med Chil*, 141(6):695-703.
- Vikram NK. (2018). Cardiovascular and Metabolic Complications - Diagnosis and Management in Obese Children. *Indian J Pediatr*. 85(7):535-545.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282(22):2131-5.
- von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E. (2000). Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv Exp Med Biol*, 478:29-39.
- Vrentzos G, Papadakis JA, Malliaraki N, Zacharis EA, Katsogridakis K, Margioris AN, Vardas PE, Ganotakis ES. (2004). Association of serum total

homocysteine with the extent of ischemic heart disease in a Mediterranean cohort. *Angiology*, 55(5):517-24.

Wang Y, Lobstein T. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*, 1(1):11-25.

Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Naidoo D, Wilcken DE. (2006). Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis*, 184(2):383-8.

Wang J, Liu E, Wang Y, Qiao Y, Zhang T, Li B, Zhang Z, Li N, Hu G. (2018). Association of early pregnancy body mass index and children's birth weight with risk of being overweight in childhood. *Am J Hum Biol*, 30(5):e23174.

Wang Y, Jiang Y, Wang N, Zhu M, Liu X, Wang R, Jiang F, Chen Y, Zhao Q, Zhao G. (2019). Central But Not General Obesity Is Positively Associated with the Risk of Hyperhomocysteinemia in Middle-Aged Women. *Nutrients*, 11(7):1614.

Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. (1991). Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*, 151(10):2017-22.

Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, Green DJ. (2004). Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol*, 43(10):1823-7.

Weiss R, Kaufman FR. (2008). Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*, 31 Suppl 2:S310-6.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 350(23):2362-74.

WHO. (2018). World health statistics: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Erişim:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>. Erişim tarihi: 14 Ocak 2019.

- WHO. (2007). The Challenge Of Obesity in The WHO European Region And The Strategies For Response. *Ed. Francesco Branca, Haik Nikogosian ve Tim Lobstein*, WHO, Denmark.
- WHO. (2010). *World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health*. Geneva:WHO.
- Wijnhoven TM, van Raaij JM, Yngve A, Sjöberg A, Kunešová M, Duleva V, Petrauskiene A, Rito AI, Breda J. (2015). WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative:health-risk behaviours on nutrition and physical activity in 6-9-year-old schoolchildren. *Public Health Nutr.* 18(17):3108-3124.
- Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Engelgau MM, Narayan KM, Imperatore G. (2005). Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics*, 116(5):1122-6.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18):1837-47.
- Winkler MS, Nierhaus A, Rösler G, Lezius S, Harlandt O, Schwedhelm E, Böger RH, Kluge S. (2018). Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: high plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. *Crit Care.*, 22(1):216.
- Wittcopp C, Conroy R. (2016). Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*, 37(5):193-202.
- Wolters B, Lass N, Reinehr T. (2013). TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol*, 168(3):323-9.

- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. (2004a). Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*, 109(16):1981-6.
- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. (2004b). Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(7):852-7.
- World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. *WHO technical report series*, 894.
- Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, Fan L. (2014). Low serum adiponin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*, 52(5):751-8.
- Wühl E. (2019). Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*, 108(1):37-43.
- Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. (2006). Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*, 118(6):2334-40.
- Xuan C, Tian QW, Li H, Zhang BB, He GW, Lun LM. (2016). Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants. *Eur J Prev Cardiol*, 23(5):502-10.
- Xuan C, Liu ZF, Wang Q, Guo FF, Zhang X, He GW, Lun LM. (2017). Increased serum concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Chim Acta*, 464:195-199.
- Yabancı N, Şimşek I. (2007). Üniversite öğrencilerinin probiyotik ürün tüketim durumları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 6(6):449-454.
- Yang F, Lv JH, Lei SF, Chen XD, Liu MY, Jian WX, Xu H, Tan LJ, Deng FY, Yang YJ, Wang YB, Sun X, Xiao SM, Jiang C, Guo YF, Guo JJ, Li YN, Zhu XZ, Papasian CJ, Deng HW. (2006a). Receiver-operating characteristic analyses of body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio for obesity:

Screening in young adults in central south of China. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(6):1030-1039.

Yang SP, Gong CX, Cao BY, Yan C. (2006b). [Relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein and obesity and impaired glyucose metabolism in children and adolescents]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 44(12):933-6.

Yerli M. (2015) Obezite ve kardiyak belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi: (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM ; Yrd. Doç. Dr. Fatma Emel KOÇAK).

Yeşilfidan D, Adana F. (2019). Ergenlik ve Obezite: Halk Sağlığı Hemşireliği Bakış Açısı. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 2(2):38-44.

Yiğit H, Ertekin V, Altınkaynak S. (2002). Çocukluk çağında obezite. *Sendrom*, 14(1):66-73.

Yıldırım A. (2005). Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 33(6):360-371.

Yıldız A, Oduncu V. (2013). Obezite ile Aort Elastikiyeti Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*, 25(1):8-13.

Yılmaz BÖ, Çiçek B ve Kaner G. (2018). Kayseri İlindeki liselerde öğrenim gören adölesanlarda obezite düzeyinin ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 75(1):77-88.

Yılmazbaş P, Gökçay G. (2018). Çocukluk Çağı Obezitesi ve Önlenmesi. *Çocuk Dergisi*, 18(3):103-112.

Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. (2007). Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*, 56(6):901-16.

Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. (2014). Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept.*, 190-191:46-9.

Yuan X, Chen R, Ouyang Q, Lin X, Ai Z, Zhang Y, Yang X. (2020). Novel associations of serum adropin and lipopolysaccharide-binding protein versus

lipid profiles in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 33(2):265-270.

Yücel BB, Toprak D. (2016). 6-16 Yaş Arası Obez Çocuklarda Antropometrik Ölçümlerin ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi Evaluation of Anthropometric and Biochemical Parameters in Obese Children Between 6-16 Years. *Ankara Med J*, 16(1):27-40.

Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19(4):972-8.

Zateri Ç, Kokino S. Obezite ve aerobik egzersizler. *Türkiye Klinikleri J PM&R*, 4(3):91-9.

Zhang H, Zhang C. (2009). Regulation of Microvascular Function by Adipose Tissue in Obesity and Type 2 Diabetes: Evidence of an Adipose-Vascular Loop. *Am J Biomed Sci*, 1(2):133.

Zhang J, Himes JH, Guo Y, Jiang J, Yang L, Lu Q, Ruan H, Shi S. (2013). Birth weight, growth and feeding pattern in early infancy predict overweight/obesity status at two years of age: a birth cohort study of Chinese infants. *PLoS One*, 8(6):e64542.

Zhang H, Jiang L, Yang YJ, Ge RK, Zhou M, Hu H, Liu H, Cui J, Li LL, Dong YF, Cheng XS, Chen R, Li P. (2017). Aerobic exercise improves endothelial function and serum adropin levels in obese adolescents independent of body weight loss. *Sci Rep*, 7(1):17717.

Zhang S, Chen Q, Lin X, Chen M, Liu Q. (2020). A Review of Adropin as the Medium of Dialogue between Energy Regulation and Immune Regulation. *Oxid Med Cell Longev*, 2020:3947806.

Zhao LP, You T, Chan SP, Chen JC, Xu WT. (2016). Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. *Exp Ther Med*, 11(3):1065-1070.

Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. (2005). Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr*, 164(6):337-44.

Zoccali et al. (2002). Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Böger R; CREED Investigators. (2002). Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 13(2):490-6.

Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. (2004). Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 15 Suppl 1:S77-80.



EKLER

EK1: ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Halime ÇİÇEK

Doğum yeri ve tarihi: Yenişehir/BURSA, 03/05/1989

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Kemalpaşa Mahallesi, Nişancı sokak Sanpark Sitesi A Blok Kat:3 Daire:11 Serdivan/SAKARYA, Telefon: 0538 497 53 03

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2016-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

2007-2013 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007 Bursa Yenişehir Ertuğrulgazi Anadolu Lisesi

1997-2003 Bursa Yenişehir 100. Yıl İlköğretim Okulu

1995-1997 Bursa Yenişehir Akbıyık İlkokulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2013- Tıp Doktoru

2016- Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

2013-2016 Yenişehir İlçe Devlet Hastanesi

2016- Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları

I. Ulusal

1. Özdemir Ö, Çiçek H. (2020). Genital ve Karın Bölge Tutulumuyla Giden Çocukluk Çağında Tekrarlayan Anjioödem: C1 İnhibitör İşlevsel Eksikliğine Bağlı Herediter Anjioödem Tip 2 Hastalığı. İstanbul Med J 2020; 21(2): 155-9.
2. Demiray T, Ayhancı T, Hatipoğlu H, Çiçek H., Köroğlu M, Altındış. (2019). M. Pneumonia Due to a Rare Bacteria: Chryseobacterium indologenes Infection in a Paediatric Patient. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3(1):44-48.

II. Uluslararası

III. Atıfları

IV. Poster Sunumları

1. Bahri Elmas, Öner Özdemir, Halime Çiçek. Fatma Gül Ünlü. Bakla Alımı Sonrasında Hemoliz ve Methemoglobinemi ile Başvuran Favizm Olgusu. 5. Çocuk Dostları Kongresi, 06-08 Mart 2017, İstanbul
2. Mustafa Büyükavcı, Halime Çiçek. Yasemin Gündüz, Bülent Kara, Mehmet Fatih Orhan. Non-Hodgkin Lenfomalı Bir Çocukta Metotreksata Bağlı Akut Merkezi Sinir Sistemi Patolojisi. 44. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2018
3. Öner Özdemir, Halime Çiçek. Ece Cansu Okur. Anjioödemli Bir Hastada Rastlanan C1-İnhibitör Fonksiyon Eksikliği. 2. Uluslararası Katılımlı Genç Alerjistler ile Allerjide Yenilikler Sempozyumu. 2019.
4. Öner Özdemir, Halime Çiçek. Ece Cansu Okur. 18 aylık Bir Hastada Bokavirüs ve Rinovirüs Birlikteliğinde Gelişen Bronşiolit. 2. Uluslararası Katılımlı Genç Alerjistler ile Allerjide Yenilikler Sempozyumu. 2019.

5. Öner Özdemir, Ece Cansu Okur, Halime Çiçek. Akut Ürtiker ile Başvuran ve Bronşiolit Geliştiren Hastada Saptanan Parainfluenza Virü Tıp 3. 2. Uluslararası Katılımlı Genç Alerjistler ile Allerjide Yenilikler Sempozyumu. 2019.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. 5. Çocuk Dostları Kongresi 6-8 Mart 2017
2. 5. Çocuk Dostları Kongresi, 06-08 Mart 2017, İstanbul
3. Neonatal Resusitasyon Kursu, 2018
4. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, 22-23 Haziran 2018, Sakarya.
5. 2. Uluslararası Katılımlı Genç Alerjistler ile Allerjide Yenilikler sempozyumu. 2019.

