

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**OBEZ ÇOCUKLARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE BÖBREK
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Proje No: TSA-08-396

Proje Türü: NAP

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Araştırmacılar
Doç. Dr. İsmail Dursun
Uzm. Dr. Sebahat Tülpar
Uzm. Dr. Funda Baştuğ

Ocak 2011
KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	7-11
3. HASTALAR VE METOD	12-16
4. BULGULAR	17-25
5. TARTIŞMA	26-27
6. KAYNAKLAR	28-33
7. YAYIN	34

ÖZET

Şişman Çocuklarda Kalp-Damar Ve Böbrek Hastalığı Gelişimi İle Dolaşan Endotelial Mikropartiküller

AMAÇ: Erişkinlerde olduğu gibi şişman çocuk ve ergenlerde vücut kitle indeksi artışı, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve insüline direnç kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği için güçlü bağımsız risk faktörleridir. Diğer yandan obezitede endotel hasarı ateroskleroz gelişiminde erken bir basamak olup; erken çocukluk döneminde başladığına inanılır. Bu çalışmada şişman çocuklarda kalp-damar hastalığı ve böbrek hastalığı gelişimi ile dolaşan endotel mikropartiküllerin (EMT) varlığını araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya 31'i erkek, 27'si kız, yaşları 8-16.6 (ortalama 11.9 ± 2.1) yıl olan 58 şişman çocuk ile, 13'ü erkek, 13'ü kız yaşları 8.1-15.3 (ortalama 11.7 ± 2.1) yıl olan 26 sağlıklı çocuk alındı. Tüm çocukların biyoelektrik impedans analizi ile vücut kompozisyonları belirlendi. Açlık kan örneklerinden kreatinin, kan yağları, kan şekeri, insülin düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü. 24 saatlik idrar örnekleri toplanarak albumin ve protein itrahları belirlendi. Ultrasonografi ile karotid arter intima media kalınlığı (İMK) ve böbrek boyutları ölçüldü, böbrek hacimleri hesaplandı. Ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül kitle indeksi belirlendi. Endotel hasarının göstergesi olan dolaşan EMPler akım sitometri yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR: Şişman çocuklarda vücut yağ oranı, hücre içi sıvı hacmi oranı, sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları, ESH, serum trigliserid ve insülin düzeyleri, HOMA-IR değerleri, sol ventrikül kitle indeksi ve böbrek hacimleri yüksek, hücre dışı sıvı hacmi oranı, serum HDL-kolesterol düzeyleri, karotid arter İMK düşük bulundu. Glomerül filtrasyon hızı, albumin ve protein itrahları, CRP düzeyleri sağlıklı çocuklarla benzerdi. Şişman çocuklarda in vivo endotel hasarının göstergesi olan CD 144+ EMP değerleri sağlıklı çocuklardan çok anlamlı olarak ($p=0.000$) yüksekti.

SONUÇLAR: Bulgularımız şişman çocuklarda endotel hasarının erken başladığını göstermektedir. Bu çocuklarda belirgin damar sertleşmesi ortaya çıkmadan önce kan basıncı yükselmekte, yapısal kalp ve böbrek etkilenmesi oluşmaktadır.

Anahtar kelimeler: endotel hasarı, endotelial mikropartiküller, şişmanlık

ABSTRACT

Circulating Endothelial Microparticles and Development of Cardiovascular and Kidney Disease in Obese Children

Background As in adults, a higher body mass index, the presence of type 2 diabetes, hypertension and, insulin resistance are strong independent risk factors for both chronic kidney disease and ESRD in the children and adolescent. On the other hand, it is believed that endothelial dysfunction, an early stage of atherogenesis, in obesity begin in early childhood. In this study, we aimed to investigate the relationship between the development of cardiovascular disease and kidney disease with the presence of circulating endothelial microparticles.

Methods This study included 58 obese children (31 boys, 27 girls, mean age 11.9 ± 2.1 years) and 26 healthy controls (13 boys, 13 girls, mean age 11.7 ± 2.1 years). Body composition was detected by BIA in all children. Blood samples were taken after an overnight fast. Plasma creatinine, glucose, lipid profile, C-reactive protein (CRP), serum insulin and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured. From each children 24-hour urine sample were collected and urinary excretions of albumin and protein were calculated. The carotid artery intima-media thickness (cIMT) and kidney dimensions were measured by using high-resolution ultrasound and kidney volume was determined. Left ventricular mass index was calculated using echocardiographic findings. Circulating endothelial microparticles were measured by flow cytometry.

RESULTS: Body fat mass, intracellular water ratio, blood pressures, ESR, serum triglyceride and insulin levels, HOMA-IR, left ventricular mass index, kidney volume were increased in the children with obesity compared to control. Extracellular water ratio, HDL-cholesterol and cIMT were found to be lower in the obese children. GFR, excretions of albumin and protein, and CRP level were similar in obese children and healthy controls. The level CD144+EMP in the obese group was significantly higher than those in the control group ($p=0.000$).

CONCLUSION: Our findings show that endothelial damage begins early in the obese children.

Keywords: endothelial dysfunction, endothelial microparticles, obesity

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı obezitesi erişkin obezitesine erken gelişen kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar. Morbid obezite arteriyel hipertansiyon, subklinik inflamasyon ve erken ateroskleroz nedenidir. Çocuklarda artan obezite insidansı kronik böbrek yetersizliği insidansında artış ile birlikte (1). Kanada’da yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği insidansının yılda 100 000 çocukta 0.994 den 2.334’e yükseldiği saptanmıştır (2). Benzer şekilde başta hematüri, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu, proteinüri ve hipertansiyon olmak üzere değişik nedenlerle çocuk nefroloji kliniğine sevk edilen çocuklarda BMI in giderek arttığı gözlenmiştir (3). Chander ve ark (4) ağır proteinüri nedeniyle anjiyotensin blokajı yapılan çocukların %65’inin aşırı kilolu ve obez olduklarını ve bu çocukların böbrek lezyonlarının FSGS, membranöz nefropati, mezangial glomerülofrit olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada obez çocuk ve adölesanlarda inflamatuvar belirleyiciler, endotelial disfonksiyon ve arteriyel anormallikler ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İki -19 yaşlarında yaş ve cinse göre vücut kitle indeksinin (VKİ) %85-95 olması fazla tartılı olma, %95'in üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (5). Obezite , besinlerle alınan enerji miktarının, bazal metabolizma ve bedensel hareket ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumlardavücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (6). Otuz dört ülkede 2000-2001 yılları arasında aşırı kilolu ergen prevalansının değerlendirildiği çalışmada ülkelerin % 77'sinde gençlerin % 10'nun fazla tartılı, ülkelerin % 20'sinde gençlerin % 3'ünün obez olduğu saptanmıştır (7). Dünya çapında 155 milyon fazla tartılı, 30-45 milyon obez çocuk vardır (8). Artan global çocukluk obezitesi epidemisi vardır (9). Obez çocukların 1/3'ü, obez ergenlerin ise % 80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının % 30 kadarında başlangıcın çocukluk yaşlarına dayandığı bilinmektedir (10). Çocukluk çağı obezitesi ileri yaşlarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yağlanması, ortopedik problemler ve psikososyal bozuklukların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (8, 10, 11). Kardiovasküler hastalık (KVH) bir aterosklerotik süreç sonunda bulgu vermektedir. Aterosklerotik süreç çocuklukta başlamaktadır. Obezite erken KVH gelişimi için risk faktörleri ile birliktelik göstermektedir (12).

Endotel fonksiyon bozukluğu

Asetil kolinin damar genişlemesi yapabilmesi için endotel hücrelerine ihtiyaç duyduğunun saptanmasından beri hipertansiyon, KAH, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet ve KBY gibi farklı KVH şekillerinin fizyopatolojisinde endotel hücrelerinin önemi ortaya çıkmıştır (13).

Endotel; damar duvarı ile kan akımı arasında yerleşmiş vücudun en geniş organıdır. Mekanik ve hormonal uyarıları algılar. Ayrıca vazomotor fonksiyonu düzenleyen, inflamatuvar olayları tetikleyen, homeostazisi etkileyen maddeler salgılar. Endotel hücresi; NO, prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, C-tip natriüretik peptid, endotelin 1, anjiyotensin II, tromboksan A₂, reaktif oksijen türleri, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, plazminojen aktivatör, doku faktör inhibitör, vWF, plazminojen aktivatör inhibitör ve fibrinojen salgılayarak profibrinolitik, antikoagulan, trombosit adezyon ve

agregasyonunun önlenmesi, lökosit adezyon ve göçünün engellenmesi, düz kas hücre çoğalması ve göçünün önlenmesi, antiinflamatuvar etki, antioksidan etki ve vasodilatasyonun sürdürülmesi gibi karmaşık süreçleri düzenler (14-16).

Endotel fonksiyon bozukluğu; endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulması yanında endotel aktivasyonu denilen ve aterosklerozun tüm evrelerinde etkili proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan yapının oluşması ile karakterize bir durumdur (17). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin gösterilmesi, endotel fonksiyonunun değerlendirilerek ateroskleroza kişisel eğilimin belirlenebileceği ve endotel fonksiyon bozukluğunun kötü kardiyovasküler prognoz belirteci olabileceği ile ilgili görüşlerin öne sürülmesine neden olmuştur (16).

VASKÜLER HASTALIKLARIN FİZYOPATOLOJİSİNDE DOLAŞIMDAKİ ENDOTEL HÜCRELERİNİN ROLÜ

Endotel vasküler hemostazisin sürdürülmesinde hayati önemi olan, damar ağacı boyunca uzanan 10^{14} den daha fazla endotel hücresinden oluşan, vücudun en geniş organlarından birisidir. Endotel proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, enfeksiyon ajanları, lipoproteinler, oksidatif stres gibi uyarılara cevap verebilme yeteneğine sahiptir. Bu uyarılara cevap olarak endotel aktivasyonunun uzaması veya aşırı yanıt vasküler hastalığın erken ve prelinik komponenti olan endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Eğer endotel hücreleri birbirinden ayrılır ise hücre bütünlüğü kaybolur, apoptozis ve nekroz gelişir (18-19). Deneysel çalışmalarda vasküler hastalığın başlangıcında endotelde meydana gelen değişikliklerin belirleyici faktör olduğu kanıtlanırsa da, in vivo olarak damar dokusu non invaziv olarak değerlendirilemediğinden insan hastalıklarının gelişiminde endotelin katkısı tam olarak gösterilememiştir. Bu probleme çözüm olarak patolojik durumlarda kan damarlarından ayrılan ve dolaşıma salınan endotel hücrelerinin değerlendirilmesi fikri öne sürülmüştür (18).

Mikropartiküller (MP) hücre zarından köken alan ve köken aldığı hücreye göre 0,2–2 μm boyutları arasında değişen inflamasyon, koagülasyon ve vasküler fonksiyonlarda rol alan küçük veziküllerdir. MP oluşumuna neden olan önemli iki hücresel olay aktivasyon ve apoptozistir (20).

1. Mikropartikül oluşumunun biyokimyasal temelleri

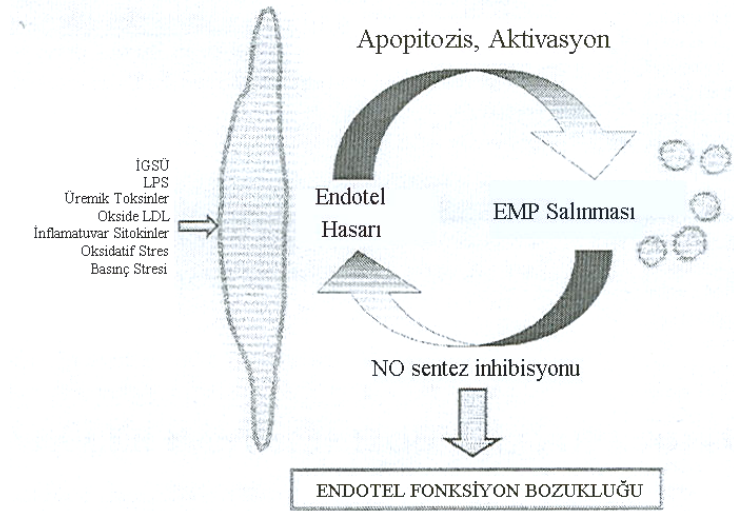
a) Hücre membran fosfolipitleri ve membran asimetrisi: Membran fosfolipitlerinden fosfatidilkolin ve sifingomiyelin membran dış yüzeyinde, fosfatidilserin ve fosfatidil etolanamin iç yüzeyinde yer alırlar. Bu asimetri karmaşık transmembran enzimatik denge ile sağlanır. Aktivasyon ve/veya apoptozis fosfolipit asimetrisinin bozulmasına ve hücre dış yüzeyinin fosfatidilserine maruz kalmasına yol açarak protrombotik sürecin başlamasına neden olur(20-22). Fosfatidilserin; koagülasyon faktörlerini etkili şekilde bağlayabilme özelliğine sahiptir (23-24). Bu özelliklerinden dolayı KVH'larda hiper koagülasyonun gelişmesinde çok önemli rolleri olduğuna inanılmaktadır (22).

b) Enzimatik yollar: Hücre membran asimetrisinin sürdürülmesinde beş enzim görev alır. Bunlar gelsolin (sadece trombositlerde var), aminofosfolipit translokaz, floppaz, skramblaz ve kalpain'dir. Bu enzimler hücrenin istirahat halinde asimetrisinin devamını sağlarlar. Gelsolin, hücre içi kalsiyum arttığında trombosit iskeletindeki aktin liflerinin sonunda bulunan kep şeklindeki proteinleri uzaklaştırır. Bu proteinlerin uzaklaşması aktinin reorganize olmasına ve trombositin büzülmesine neden olur. Aminofosfolipit translokaz ise membran dış yüzeyinden iç yüzeyine aminofosfolipit (fosfotidilserin ve fosfotidiletanolamin) transportu için oldukça özgül ATP bağımlı bir enzimdir. Stoplazmik kalsiyum artışı aminofosfolipit translokazı inhibe eder. Floppaz ATP bağımlı bir enzimdir ve lipidlerin hücre iç yüzünden dış yüzüne taşınmasına aracılık eder. Skramblaz daha çok trombositlerde yer alır ve fosfolipitlerin membranı geçmelerine yardımcı olur. Hücre içi kalsiyum arttığında aminofosfolipit translokaz inhibe olurken skramblaz aktif hale gelir, fosfolipit asimetrisi bozulur ve hücre dış yüzeyi fosfotidilserine maruz kalır. Kalpain trombosit aktivasyonu, apoptosis ve nekroz olduğu durumlarda endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması ile aktif hale gelir. Aktin liflerini bölerek mikropartikül oluşumunu kolaylaştırır (24-28).

Sitozol içerisindeki kalsiyum artışı mikropartikül salınmasının en önemli basamağını oluşturmaktadır. Hücresel aktivasyon sonucu endoplazmik retikulumdan kalsiyumun sitozole çıkması ile kalpain ve gelsolin aktif hale gelir. Kalpain uzun aktin liflerini böler, gelsolin aktin ucundaki kep şeklindeki proteinleri parçalar, skramblaz aktif hale geçerken AFLT inaktive olur. Bu olaylar sonucu fosfolipit asimetrisi bozulmaya başlar, membran iskeletindeki aktin ve spektrin parçalanır ve hücre zarında dışa doğru kesecikler oluşarak membrandan kopar (20,22). Hücre aktivasyonu ve apoptoziste mikropartikül oluşumu ve salınması farklı olabilir. Endotel hücreleri bakteriyel lipopolisakkarid, inflamatuvar sitokinler ($TNF-\alpha$, $IL-1$), LDL ve reaktif oksijen radikalleri tarafından uyarılınca mikropartikül oluşturabilirler. Bu aşamada en önemli adım hücre içi kalsiyum düzeylerinde yükselmedir (29-31). Apoptoziste, apoptotik hücrelerden salınan MP'ler aktivasyon sırasında salınanlara göre lipid ve protein içerikleri, aynı zamanda patofizyolojik etkileri açısından farklı olabilir. Apoptozis; hücre kontraksiyonu ve DNA parçalanmasından ibarettir. Bu yüzden apoptozis kaynaklı EMP'ler nükleer materyal içerirler. Apoptozis başlar başlamaz caspase-3'ün uyardığı Rho-kinaz aktivasyonu sonucu aktin-miyozin kontraksiyonu ile beraber hücre zarında dışa doğru tomurcuklanma başlar (32).

altta yatan hastalığa bağlı olarak, MP'nin cinsi ve içeriği değişebilmektedir. İnflamasyon, koagülasyon ve vasküler fonksiyonlardan sorumlu MP'ler farklı olabilir (22, 33-34). Aterosklerozun gelişmesinde ilk adım olan inflamasyonda, ilk olarak lökositler endotele yapışır ve ardından transendotelyal göç ederler (35). Endotel hücresi üzerinde bulunan özgül adezyon reseptörleri damar duvarına lökositleri çekerler, lökositler ve lökosit kaynaklı MP'ler üzerinde bu reseptörler için ligandlar vardır (22). Trombosit kaynaklı MP, inflamasyonu endotel hücrelerine araşidonik asit vererek CD54 (ICAM-1) upregülasyonuna ve monositlerin adezyonuna neden olarak başlatabilir. Lökositler damar duvarına yerleşince endotel hücresi sitokin, büyüme faktörleri salgılar ve damar düz kas hücre çoğalması ile beraber plak oluşumu meydana gelir (36-37). Trombosit kaynaklı MP'ler CD 42b, CD31, CD 62P, CD63, CD41a ve CD 61 yüzey antijenlerini taşıırken, EMP'ler CD 144, CD 146, CD 62E ve CD105 gibi farklı yüzey antijenlerini taşırlar (20).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MP'lerin proinflamatuvar, koagülasyonu artırıcı ve vasküler fonksiyonlar üzerine etkisi gösterilmesine rağmen MP'nin KVH patogenezinde esas olarak belirleyici mi yoksa bu hastalıkların sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir (22). Ancak MP'ün endotel hücrelerinden NO salınmasına zarar vererek endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir (29, 38) (Şekil 1).



Şekil 1 Endotel disfonksiyonunda mikropartiküllerin rolü (29)

Son dönemde yapılan deneysel çalışmalar KVH'larda endotel MP'lerin plazma düzeyindeki artmanın endotel disfonksiyonun özgül bir belirteci olduğunu göstermiştir.

Erişkinlerde damar anatomisinde patoloji gelişmeden önce damar fonksiyonu bozulmaktadır.

Endotel fonksiyonunda azalma, Arter uyumunda azalma, İnflamatuvar belirteçlerde artış görülmektedir. Çocuklarda obezitenin damar fonksiyon bozukluğu üzerine etkileri açık değildir.

Bu çalışmada primer obezite tanısı alan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri ve dolaşan endotelyal mikropartiküllerin damar ve böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen veya Çocuk Polikliniğine başvuran şişman 59 çocuk ile kontrol grubu olarak uygun yaş ve cinsiyette 26 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm vakaların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, üst orta kol çevresi, göbek çevresi), sistemik muayeneleri ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Olguların vücut kitle indeksi (VKİ)= Vücut ağırlığı (kg)/Boy (m²) formülüne göre hesaplandı. Vücut kitle indeksi yaş ve cinse göre 85-95 persentil arasında olduğunda aşırı kilo, 95 persentilin üstü obez olarak değerlendirilmektedir. Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık bir dinlenme süresi sonrasında, oturur pozisyonda uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı. Ortalama kan basıncı (OKB) şu formül kullanılarak hesaplandı. $OKB = DKB + (SKB - DKB)/3$.

Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) için AKBM cihazının uygun boyuttaki manşonu olguların baskın olmayan koluna takıldı. Yirmi dört saat boyunca gündüz 30 dakikada bir, gece ise 60 dakikada bir osilometrik yöntemle ölçüm yapıldı. Kayıtlar bilgisayar programı ile değerlendirildi. Sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) için ortalama gündüz-gece, gündüz ve gece değerleri elde edildi.

Olguların hepsinden 8-12 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), trigliserid (TG), total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, AST, ALT, kan şekeri (KŞ), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), insülin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) hemen çalışıldı. EMP

değerlendirilmesi amacı için 0,129 mol L⁻¹ sodyum sitrattan 0,5 cc olan tüpe 4,5 cc kan alındı. Trombositten fakir plazma elde etmek için alınan kan örneği 1500 g devirde 15 dakika santrifüj edildi, daha sonra 13000 g devirde 2 dakika daha santrifüj yapıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı (39).

Yirmi dört saatlik idrar örnekleri protein ve albumin itrahlarnı belirlemek için toplandı.

Serum BUN, Cr, serum lipid düzeyleri, AST, ALT, KŞ, Na, K, Cl ile idrarda protein ve albumin düzeyleri hastanemiz merkez laboratuvarı biyokimya biriminde otoanalizör cihazı ile ölçüldü. BUN, Cr, TG, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, KŞ, idrarda protein ve albumin düzeyleri mg/dl olarak, AST ve ALT IU/L olarak, Na, K ve Cl ise mEq/L olarak ifade edildi. İnsülin düzeyleri hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında ölçüldü ve IU/ml olarak ifade edildi.

Kreatinin klirensi hesaplanırken Schwartz formülü kullanıldı.

Protein itrahi → mg/m²/saat

Albumin itrahi → mg/gün

HOMA-IR; açlık KŞ (mμ/ L) x açlık insülini (IU/mL)/ 22.5 formülü ile hesaplandı (açlık KŞ için mg/dl’den mμ/ L’ye dönüşüm 0.055 ile çarpılarak yapıldı). (HOMA-IR’nin normal değeri <3)

Biyoelektrik impedans analizi (BİA) ile vücut kompozisyonları belirlendi.

Ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) Devereux formülü kullanılarak aşağıda belirtildiği şekilde belirlendi.

$$\text{Sol ventrikül kitlesi (gr)} = 0,8 (1,04 x - y) + 0,6$$

$$x = [IVSd + LVd + LVPW]^3 \text{ ve } y = [LVd]^3$$

formülü ile hesaplandı.

(IVSd= İnterventriküler septum kalınlığı, LVd= Sol ventrikül internal çap, LVPW= Sol ventrikül arka duvar kalınlığı)

Sol ventrikül kitle indeksi, SVK vücut yüzey alanına bölünerek hesaplandı.

$$SVKİ \text{ (gr/m}^2\text{)} = SVK / \text{Vücut yüzey alanı}$$

Ultrasonografik Ölçümler :

Ultrasonografi ile karotid arter intima media kalınlığı (İMK) ve böbrek boyutları ölçüldü, böbrek hacimleri hesaplandı.

Karotid arter İMK ölçümü: Sonografik İMK ölçümleri Pignoli ve arkadaşlarınca (40) kullanılan yöntem temel alınarak yapıldı. Sırtüstü yatar pozisyonda sol karotid arterin longitudinal iki boyutlu görüntüsü mümkün olan en büyük büyütme ile elde edildi ve uygun pozisyonda donduruldu. Karotid arter posterior duvarı birbirine paralel iki hiperekoik çizgi ve ortalarında hipoekoik alan şeklinde gösterildi. Posterior duvardaki içteki ilk hiperekoik çizgi (intima) ile iki hiperekoik çizgi arasında kalan alan (media) İMK olarak ölçüldü. Ölçümlerde referans olarak bifurkasyonun 1 cm proksimalindeki karotid arter bulbusu seçildi. Üç adet ölçüm yapıldı, aritmetik ortalamaları hesaplandı ve istatistiksel analizlerde kullanıldı.

Böbrek Volümünün hesaplanması: Sonografik olarak her iki böbreğin en, boy ve derinliği ölçüldü. Böbrek volümleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Böbrek volümü (cm³)= en x boy x derinlik x 0.523

Total böbrek volümü (cm³) = Sağ böbrek volümü + sol böbrek volümü

Düzeltilmiş böbrek volümü (cm³/1.73 m²)= 1.73xTotal böbrek volümü/ Vücut yüzey alanı

İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücre Kültürü (HUVEC)

Tampon sıvıların hazırlanması: HANK'S tamponu litreye 9,5 g olacak şekilde distile su içine hazır toz formu (Sigma-Aldrich) katılarak elde edildi ve pH metre ile pH 7.4'e ayarlandı. Fosfat buffer saline (PBS) hazır toz formundan (Biological Industries) litreye 9,6 gram olacak şekilde distile su ile hazırlandı. Her iki tamponda 0,22 mikronluk filtrelerden geçirilerek steril edildi ve kullanılmaya kadar -26°C'de saklandı.

Besi yeri hazırlanması: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) toz formu (HyClone, Kat. No: SH30003.03) litreye 13,4 gr olacak şekilde distile su ile hazırlandı ve pH 7.4 olarak ayarlandı. 0,22 mikronluk filtrelerden geçirilerek steril edildi Tam kültür besiyeri elde etmek için 80 cc DMEM içine, 20 cc dana serumu (FCS) ve 1 cc penisilin/streptomisin ilave edildi.

HUVEC Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi ile Kayseri Doğum ve Çocuk Hastanesi Doğum Ünitesi'nden normal doğum veya sezeryan sonrası göbek kordonu alınıp Jaffe ve arkadaşları (41) tarafından rapor edilen protokol temel alınarak, Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırmalar Merkezi Hücre Kültür Laboratuvarı'nda hazırlandı. Tüm işlemlerde mutlaka steril malzemeler kullandı.

1. Umblikal kord steril şartlarda doğum salonunda plasentadan alındı. HANK'S tamponu ile dolu steril kap içerisine yerleştirildi ve iki saati geçmemek üzere işleme kadar 4 °C de tutuldu.
1. Kort incelenerek klemp izleri olan bölgeler kesildi.
2. Umblikal venin lümeni ucu pürüzsüz ve künt bir kılavuz yardımı ile 2 cm boyunca kanule edildi ve steril 8 Fr beslenme sondasının 3 cm'lik uç kısmı damar lümenine yerleştirilerek sabitlendi
3. Umblikal ven lümeni 50 ml PBS ile yıkanarak kanlar uzaklaştırıldı.
4. Umblikal ven içine %0.2 collagenase (PAA'dan, Kat.no: K21-240) dan 10 ml verildi. Umblikal kord her iki ucu kapalı olacak şekilde HANK'S tamponu içeren petri kutusunda 15 dakika 37 derecede bekletildi.
5. İçerisinde 10 cc tam kültür besi yeri olan 50 ml'lik falcon tüp içerisine kordun bir ucu yerleştirilerek diğer uçtan umblikal ven içine 30 ml PBS verilerek hücrelerin tüp içine akması sağlandı
6. Hücreler 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve üstteki süpernatant steril pipetle yavaşça çekilerek atıldı. Tabanda kalan hücreler üzerine tam kültür besi yeri ilave edilerek önce karıştırıldı ve daha sonra 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, süpernatant uzaklaştırıldı. Bu işlem iki defa daha tekrarlandı.
7. Daha sonra tüpün dip kısmında biriken hücreler üzerine 2-2,5 cc tam kültür besi yeri ilave edilerek karıştırıldı ve 25 mm petri kaplarına ekildi.
8. Petri kapları %5 CO₂ ve 37°C'de inkübe edildi. 24 saat sonra petri kaplarındaki hücreler PBS ile yıkandı ve besi yeri ilave edildi(Resim1). Hücreler 48 saatte bir defa taze kültür vasatı tam değiştirilerek beslendi
9. Birinci hafta sonunda kültür kabının tabanını dolduğunun (Resim 2) görülmesi üzerine hücreler önce PBS ile yıkandı. Daha sonra 1-2 cc % 0.05 Trypsin/EDTA petri kabındaki hücre ortamına konuldu ve 1-2 dakika 37°C'de inkübe edildi. Hücrelerin tabandan kalktığı görüldü.
10. Steril pipetle, içinde tam kültür besi yeri olan bir tüpe aktarıldı ve 7., 8. ve 9. işlemler tekrarlandı. Tüm hücreler 2. pasajda kullanıldı.

İn vivo EMP çalışma protokolü

Hastalardan alınıp daha önce hazırlanan trombositten fakir plazma Benmari içinde 37°C 'de çözüldükten sonra flow-sitometrik analiz için kullanılan özel tüp içine 50 mikrolitre hasta plazması + 10 mikrolitre monoklonal antikor(mAb) (CD 144)(Beckman Coulter) konulduktan sonra 15 dakika karanlık ortamda bekletildi. Daha sonra 50 mikrolitre flow-count florofor (Beckman-Coulter)+ 500 mikrolitre isoflow konulduktan sonra flowsitometride 1,5 mikrometre çapından küçük 20000 hücre geçirildikten sonra mAb ile boyanan hücrelerin sayısı logaritmik olarak verildi.

İn vitro EMP çalışma protokolü

Her bir hasta için ayrı ayrı hazırlanmış flasklarda yeterince yoğunluğa ulaşmış hücrelere besi yerinde %20 konsantrasyonda hasta plazması (2 cc medium + 0.5 cc trombositten fakir plazma) ilave edildi. 24 saat beklemeyi takiben süpernatanın 50 mikrolitresi 10 mikrolitre monoklonal antikor(mAb) (CD 146)(Beckman Coulter) konulduktan sonra 15 dakika karanlık ortamda bekletildi. Daha sonra 50 mikrolitre flow-count florofor (Beckman-Coulter)+500 mikrolitre isoflow konulduktan sonra flowsitometride 1,5 mikrometre çapından küçük 20000 hücre geçirildikten sonra mAb ile boyanan hücrelerin sayısı logaritmik olarak verildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Öncelikle parametrelerin dağılımının normal olup olmadığına bakıldı. Normal dağılımı olan parametreler ortalama±SD, normal dışı dağılımı olan parametreler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik varsayımlara uygun olan bağımsız gruplar arasındaki farkın tespiti için Student's t testi kullanıldı. CD 144 ile diğer değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin araştırılmasında Sperman's korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Etik Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Aileler ve çocuklar yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek katılımları sağlandı.

BULGULAR

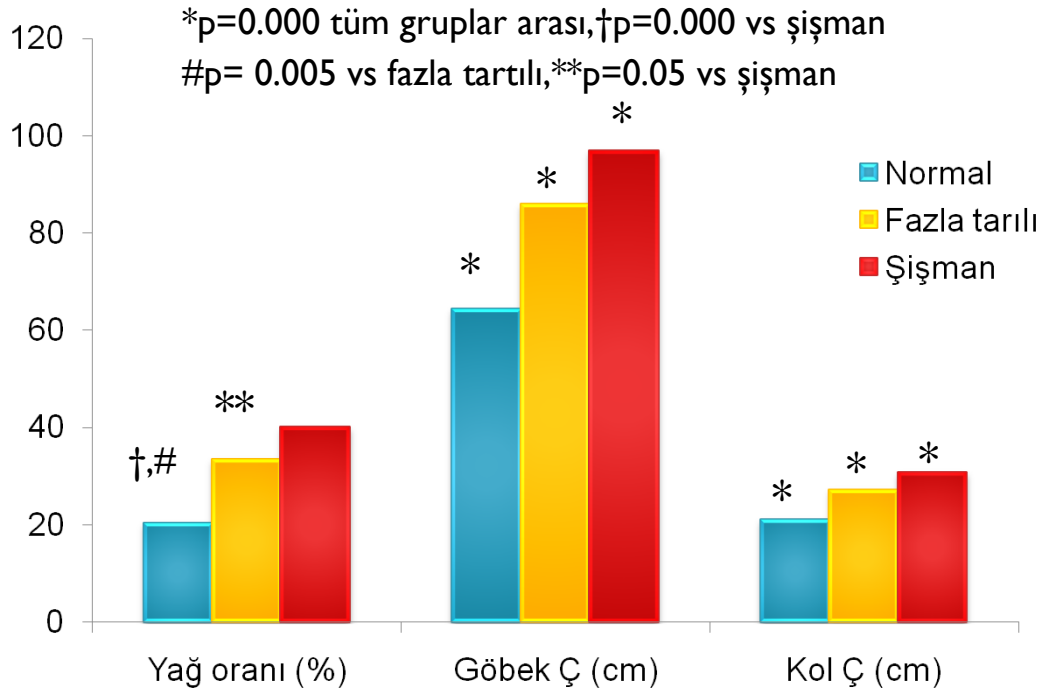
Antropometrik ölçümler ve BIA bulguları

Antropometrik ölçümler ve BIA bulguları tablo 1’de verilmiştir. Normal kilolu çocuklara göre aşırı kilolu ve obez çocukların göbek ve kol çevreleri, yağ oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$). Aşırı kilolu-obez çocukların hücre içi sıvı (HİS) ve hücre dışı sıvı (HDS) dağılımları normal çocuklara göre farklılık gösteriyordu.

Tablo 1. Antropometrik ölçümler ve BIA bulguları

Değişken	VKI $\geq$ 85. yüzdilik	VKI <85. yüzdilik	p
VKI	28.2 (21.3-37.4)	16.8 (14.4-23.8)	0.000
Boy (cm)	153.8 $\pm$ 10.2	147.9 $\pm$ 10.9	0.01
Göbek çevresi (cm)	93 (68-116)	64 (55-76)	0.000
Kol çevresi (cm)	29.7 (24.5-38)	20.5 (17-26)	0.000
Yağ oranı (%)	37.6 (24.4-48.5)	18.6 (8.8-32.3)	0.000
HİS (% TVS)	58.6 (48.9-65.7)	61.3 (51.6-72.6)	0.004
HDS (%TVS)	41.4 (34.3-51.1)	38,7 (27.4-48.4)	0.004

Şekil 3’de normal, fazla tartılı ve şişman çocukların yağ oranı, göbek çevresi ve kol çevresi karşılaştırılmıştır.



Şekil 3. yağ oranı, göbek çevresi ve kol çevresinin karşılaştırılması

KAN BASINCI

Kan basıncı açısından normal kilolu ve fazla tartılı-obeş çocuklar karşılaştırıldığında SKB, DKB ve OKB 'nın fazla tartılı-obeşlerde anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kan basıncı açısından normal kilolu ve fazla tartılı-obeş çocukların karşılaştırılması

Kan basıncı	VKI $\geq$ 85. yüzdelerik	VKI <85. yüzdelerik	p
SKB (mmHg)	120 (90-150)	110 (90-130)	0.000
DKB (mmHg)	70 (60-90)	65 (60-80)	0.002
OKB (mmHg)	86.7 (70-110)	76.7 (70-97)	0.000

Ayrıca hem fazla tartılıların hem de obezlerin ayrı ayrı olarak normal kilolular ile karşılaştırıldığında SKB, DKB ve OKB'ları yüksekti ($p<0.05$).

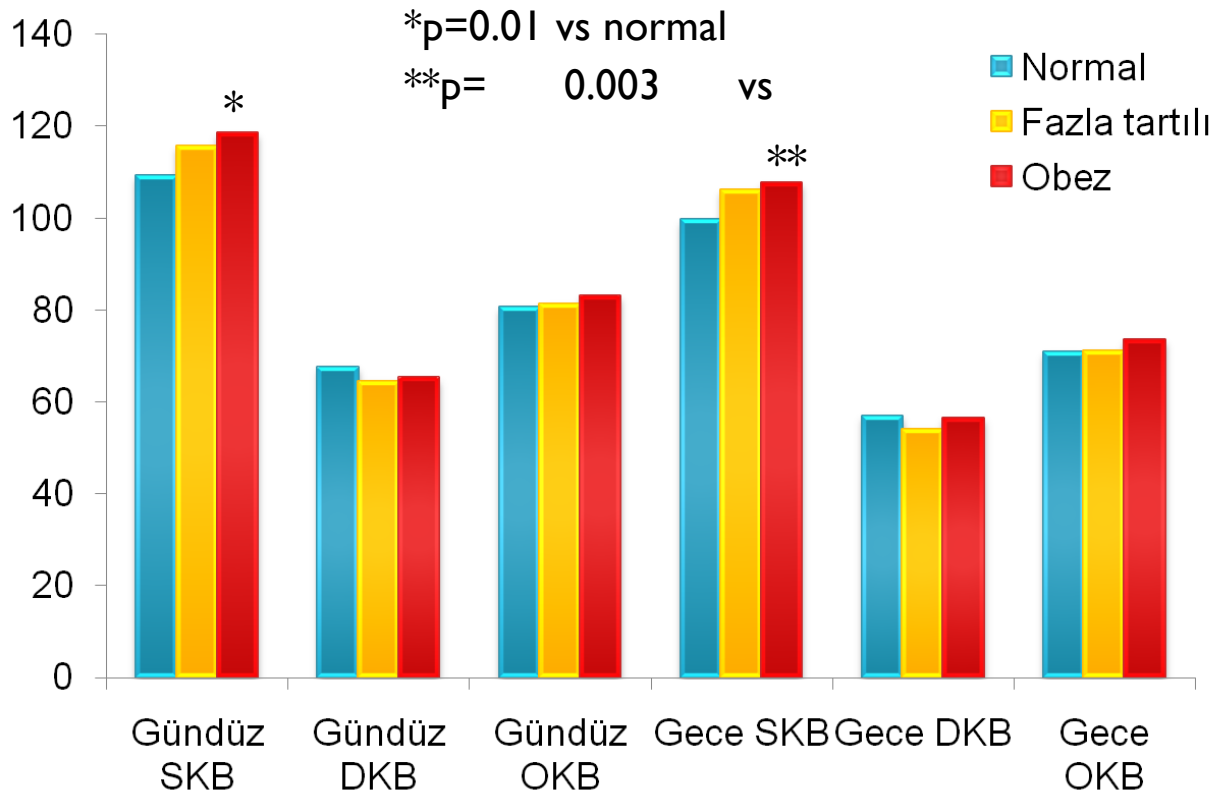
YAŞAM İÇİ KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Yaşam içi kan basıncı ölçümleri açısından fazla tartılı-obez çocuklarla normal kilolu karşılaştırıldıklarında sadece SKB açısından fark olduğu görüldü (Tablo 3)

Tablo 3. Yaşam içi kan basıncı ölçümlerinin normal kilolu ve fazla tartılı-obez çocuklarda karşılaştırılması

Kan basıncı	VKI $\geq$ 85. yüzdelerik	VKI $<$ 85. yüzdelerik	p
Gündüz			
SKB (mmHg)	119 (97-157)	107 (93-121)	0.000
DKB (mmHg)	64.9 $\pm$ 8.4	67.5 $\pm$ 7.9	AD
OKB (mmHg)	82.3 $\pm$ 8.2	80.4 $\pm$ 6.7	AD
Gece			
SKB (mmHg)	106 (93-138)	97 (87-121)	0.001
DKB (mmHg)	55.5 $\pm$ 7.1	56.8 $\pm$ 6.6	AD
OKB (mmHg)	72.57 $\pm$ 6.91	70.72 $\pm$ 7.01	AD

Yaşam içi kan basıncı ölçümleri açısından normal kilolu, fazla tartılı ve obez çocuklar ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında fazla tartılılar ile normal kilolular arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Yaşam içi kan basıncı ölçümlerinin normal kilolu, fazla tartılı ve obez çocuklarda karşılaştırılması

Obezite derecesi, VKİ, göbek çevresi, kol çevresi, yağ oranı ile kan basınçları arasında pozitif yönde korelasyon bulundu (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4. Obezite ve kan basınçlarının korelasyonu

Değişken	SKB		DKB		OKB	
	r	p	r	p	r	p
Obezite derecesi	0.345	0.000	0.298	0.006	0.339	0.002
VKİ	0.350	0.001	0.307	0.005	0.346	0.001
Göbek çevresi	0.316	0.004	0.272	0.013	0.314	0.004
Kol çevresi	0.357	0.001	0.304	0.005	0.353	0.001
Yağ oranı	0.307	0.005	0.326	0.003	0.343	0.002

Tablo 5. Obezite ve yaşam içi kan basıncı değerlerinin korelasyonu

Değişken	Gündüz SKB		Gece SKB	
	r	p	r	p
Obezite derecesi	0.393	0.000	0.353	0.001
VKI	0.388	0.000	0.351	0.001
Göbek çevresi	0.393	0.000	0.259	0.023
Kol çevresi	0.437	0.000	0.349	0.002
Yağ oranı	0.371	0.001	0.291	0.011

İNFLAMATUVAR BULGULAR

İnflamasyon belirteçlerinden CRP ve ESH aşırı kilolu-obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Aşırı tartılı-obez çocukların ESH, CRP ve BK değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	VKI $\geq$ 85. yüzdilik	VKI <85. yüzdilik	p
ESH (mm/sa)	25 (5-66)	15.5 (1-40)	0.002
CRP (mg/L)	3.22 (3.22-80)	3.22 (3.22-3.22)	0.000
BK (/mm ³)	6995 $\pm$ 1715	6570 $\pm$ 1572	AD

LİPİD DÜZEYLERİ

Lipid düzeyleri açısından fazla tartılı-obez çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece TG anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 7). Ayrıca aşırı tartılıların TG düzeyi kontrolden yüksek, HDL düzeyleri ise düşüktü. Obezlerin de TG düzeyi kontrolden yüksek, HDL düzeyleri ise düşüktü.

Tablo 7. Aşırı tartılı- obez çocukların lipid düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

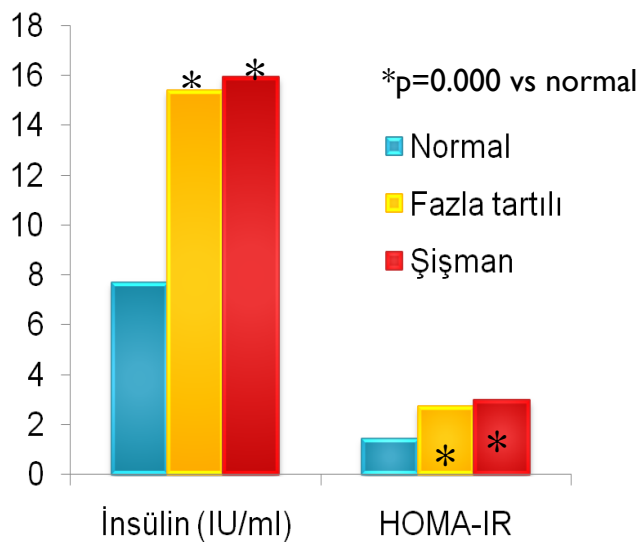
	VKI $\geq$ 85. yüzdelerik	VKI <85. yüzdelerik	p
TG (mg/dl)	138.9 $\pm$ 68.6	91.2 $\pm$ 29.1	0.009
Total kolesterol (mg/dl)	166.2 $\pm$ 41.5	170.5 $\pm$ 33.7	>0.05
HDL-K (mg/dl)	44.7 $\pm$ 10.1	51.3 $\pm$ 7.8	>0.05
LDL-K (mg/dl)	97.6 $\pm$ 29.7	100.9 $\pm$ 30.7	>0.05

İNSÜLİN DUYARLILIĞI

İnsülin ve HOMA-IR değerleri obezlerde, aşırı tartılılarda (ayrı ayrı ve tek grup olarak alındıklarında) kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 8 ve Şekil 5).

Tablo 8. Kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerlerinin aşırı tartılı- obez çocuklarla kontrol arasındaki karşılaştırılması

	VKI $\geq$ 85. yüzdelerik	VKI <85. yüzdelerik	p
Kan şekeri (mg/dl)	78.54 $\pm$ 10.2	76.77 $\pm$ 11.48	>0.05
İnsülin (IU/ml)	15.6 (3.57-112.5)	7.65 (1.75-19.91)	0.000
HOMA-IR	2.75 (0.68-20.55)	1.42 (0.32-5.21)	0.000



Şekil 5. İnsülin ve HOMA-IR açısından normal, fazla tartılı ve şişman çocukların karşılaştırılması

KARDİOVASKÜLER BULGULAR

SVK aşırı tartılı-obez çocuklarda kontrole göre fazlaydı (Tablo 9). Karotis intima media kalınlığı (KIMK) hem kontrol grubuna göre hem de aşırı tartılı çocuklara göre obezlerde fazlaydı.

Tablo 9. Kardiovasküler bulgular açısından aşırı tartılı-obez çocukların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	VKI $\geq$ 85. yüzdeler	VKI $<$ 85. yüzdeler	p
kIMK (mm)	0.46 $\pm$ 0.05	0.45 $\pm$ 0.02	>0.05
SVK (g)	231.1 $\pm$ 135.1	254.3 $\pm$ 157.1	0.016
SVKI (g/m ² VYA)	123.6 $\pm$ 29.7	112.3 $\pm$ 20.0	0.052

KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI KORELASYON ANALİZİ

VKI, göbek çevresi, kol çevresi, yağ oranı, CRP, insülin, böbrek volümü ile kIMK arasında pozitif ilişki vardı (Tablo 10).

Tablo 10. kIMK ile korelasyon analizi

Değişken	kIMK	
	r	p
VKI	0.332	0.002
Göbek çevresi	0.225	0.042
Kol çevresi	0.297	0.07
Yağ oranı	0.308	0.005
CRP	0.251	0.027
İnsülin	0.232	0.043
Böbrek Volümü	0.239	0.031

BÖBREK HACMİ VE GFH

Böbrek hacmi aşırı tartılı-obez grubunda kontrole göre fazlaydı (Tablo 11).

Tablo 11. Böbrek hacmi ve GFH açısından aşırı tartılı-obez çocukların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	VKI $\geq$ 85. yüzdilik	VKI <85. yüzdilik	p
Böbrek Hacmi (cm ³)	172.1 (96-337.8)	112.7 (83.3-190.8)	0.000
Böbrek /m ² VYA	184.2 $\pm$ 48.7	165.11 $\pm$ 24.9	0.02
GFH (ml/dk/1.73m ²)	231.1 $\pm$ 135.1	254.3 $\pm$ 157.1	>0.05

PROTEİN VE ALBUMİN İTRAHLARI

Protein ve albumin itrahları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

ENDOTEL MİKROPARTİKÜLLERİ

Endotel mikropartiküllerinden CD 144 aşırı tartılı-obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 12). Ayrıca CD 144 obez grubunda kontrole kıyasla, aşırı tartılı grubunda kontrole kıyasla yüksekti (p=0.000).

Tablo 12. Endotel mikropartiküllerin aşırı tartılı-obez grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Endotel partikülü	VKI $\geq$ 85. yüzdelerik	VKI <85. yüzdelerik	p
CD 144 (s/ μ L)	281 (53-2417)	55 (14-434)	0.000
CD 146 (s/ μ L)	231.1 $\pm$ 135.1	254.3 $\pm$ 157.1	>0.05

**ENDOTEL
MİKROPARTİKÜ**

L İLE KORELASYON ANALİZİ

CD144 ile çeşitli parametreler arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. CD144 ile korelasyon analizi

Değişken	CD 144	
	r	p
SKB	0.233	0.04
Obezite	0.591	0.000
VKI	0.527	0.000
Göbek Ç	0.485	0.000
Kol Ç	0.564	0.000
ESH	0.232	0.05
TG	0.387	0.000
İnsülin	0.307	0.009
HOMA-IR	0.307	0.009
Böbrek Vol	0.481	0.000
SVK	0.513	0.000
SVKI	0.265	0.023

TARTIŞMA

Hem SKB hem de DKB VKİ ile ilişkilidir. Vücut ağırlığı arttıkça kan basıncı yüksekliği artmaktadır (42) Obez çocukların %47'sinde yaşam içi sistolik kan basıncı yüksek bulunmuştur (43). Çalışmamızda fazla tartılı ve şişman çocuklarda muayene anında ölçülen sistolik ve diastolik KB yüksek bulundu. Yaşam içi kan basıncı izleminde VKİ > 95. yüzdelerde olan çocuklarda gündüz ve gece SKB yüksek bulundu.

İnflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeyleri fazla tartılı erkek ve kız çocuklarında CRP 3.74 ve 3.17 kez daha fazla bulunmuştur. Çocuklarda VKİ CRP düzeyleri için belirteçtir (44-45). Obez çocuk ve ergenlerde CRP metabolik sendromun erken tanısı ve kardiyovasküler risk belirlenmesinde kullanılabilir bir belirteçtir (46-47). Çalışmamızda VKİ > 95. yüzdelerde olan çocuk ve ergenlerde ESH ve CRP düzeylerinin arttığını gördük. Ağırlık artışı inflamatuvar belirteçlerde artış ile birlikte.

Hafif-orta düzeyde obez olan çocuklarda karotid IMK artmaktadır. Karotid IMK obez çocuklarda artıyor ve yaş, SKB ve total kolesterol düzeyleri IMK ile ilişkilidir (48-49). Çocukluktaki LDL-kolesterol düzeyleri ve VKİ genç erişkin dönemde karotid IMK' nın önemli bir göstergesidir (50). Çalışmamızda VKİ > 95 yüzdelerde olan çocuk ve ergenlerde karotid arter IMK arttığını ve karotid arter IMK VKİ, vücut yağ miktarı, CRP ve insülin düzeyleri ve böbrek büyümesi ile doğru yönde arttığını gördük.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde obezite ile SVK arasında anlamlı ilişki vardır (50). Obez çocuk ve ergenlerde hipertansiyon olsun ya da olmasın sol ventrikül hipertrofi prevalansı artmıştır (51-52). Çalışmamızda da VKİ $\geq$ 85 yüzdelerde olan çocuklarda SVK arttığını gözledik.

Çocuk ve ergenlerde obezite arttıkça açlık kan şekeri, açlık insülin ve trigliserid düzeyleri de giderek artmakta ve glukoz toleransı bozulmaktadır. Bazal obezite derecesi glukoz toleransının zamanla bozulacağına anlamlı bir belirleyicisidir (53-54). Visseral yağlanması fazla, karın subkutan yağ oranı kısmen daha az, intrahepatik ve intramyoselüler yağ oranı fazla olan çocuklarda insülin direnci daha yüksektir (55). Çalışmamızda VKİ $\geq$ 85. yüzdelerde olan çocuklarda dislipidemi ve insülin direncinin gelişmekte olduğunu tesbit ettik.

Obez çocukların böbrekleri büyüktür. Böbrek uzunluğu yaş, boy, ağırlık, VKİ ve VYA ile ilişkilidir (56). Çalışmamızda VKİ $\geq$ 85. yüzdelerde olan çocuklarda böbrek volümünün arttığını, albumin itrahının sağlıklı çocuklardan farklı olmadığını gördük. Ancak albumin itrahi gece SKB ve böbrek volümü ile doğru orantılı olarak artmaktaydı.

Çocukluk çağı obezitesinde dolaşan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri artmaktadır (57). Dolaşan ICAM-1 artışı insülin direnci ile ilişkilidir (58). Kan basıncı normal olan puberte öncesi obez çocuklarda endotel disfonksiyonu gelişmektedir (59). Obez çocuklarda endotel ve düz kas fonksiyon bozukluğunun yaşam içi kan basıncı artışı ile birlikteliği bulunmuştur (43). Fazla tartılı ve şişman çocuklarda dolaşan endotel hücre (CEC) sayısının arttığı ve aktive CEC sayısının VKİ, göbek çevresi, SKB ile doğru, HDL-kolesterol düzeyleri ile ters orantılı olduğu yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (60). Çalışmamızda VKİ $\geq$ 85. yüzdelerde olan çocuk ve ergenlerde endotel için çok spesifik adezyon molekülü olan VE-cadherin (CD 144) içeren partiküllerin sayısının çok anlamlı olarak dolaşımda arttığı bulunmuştur. CD 144 sayısındaki artış VKİ, göbek çevresi, kol çevresi ve yağ oranı ile güçlü ilişki gösterdi. CD 144 düzeyleri TG, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile doğru orantılı bulundu. ESH düzeyleri ile de doğru ilişki saptandı. CD 144 artışı böbrek volümü ve SVK artışı ile de doğru orantılı idi. CD 144 sayısındaki artış karotid arter IMK artışı belirginleşmeden saptandı.

Sonuç olarak çocukluk çağı obezitesinde erken dönemde endotel aktivasyonu başlamakta olup; endotel aktivasyonu insülin direnci ile bağlantılı gibi görünmektedir.

Endotel aktivasyonu olan hastalarda sol ventrikül ve böbrek hipertrofisi oranı da yüksektir.

1	Marks SD. How have the past 5 years of research changed clinical practice in paediatric nephrology. Arch Dis Child 2007; 92:357-361.
2	Filler G, Payne RP, Orrbine E, Clifford T, Drukker A, McLaine PN. Changing trends in the referral patterns of pediatric nephrology patients. Pediatr nephrol 2005; 20: 603-608.
3	Filler G, Reimao SM, Kathiravelu A, Grimmer J, feber J, Drukker A. Pediatric nephrology patients are overweight: 20 years' experience in a single Canadian tertiary pediatric nephrology clinic. Int Urol Nephrol 2007
4	Chandar J, Abitbol C, Montane B, Zilleruela G. Angiotensin blockade as sole treatment for proteinuric kidney disease in children. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1332-1337.
5	2000 CDC Growth Charts for the United States and expert committee
6	Brownell KD, Wadden TA. Etiology and treatment of obesity: understanding a serious, prevalent, and refractory disorder. J Consult Clin Psychol 1992; 60:505-517.
7	I. Janssen, P. T. Katzmarzyk, W. F. Boyce, et al. Comparison of overweight and prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with activity and dietary patterns. ObesRev. 2005; 6:123-132.
8	Pietrobelli A, Espinoza MC, De Cristofaro P. Childhood obesity: looking into the future. Angiology. 2008 Apr-May;59(2 Suppl):30S-3S.
9	Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes. 2006;1(1):11-25.
10	Cinaz P, Bideci A. Obezite. Günöz H, Öcal G, Yordam n, Kurtoğlu S (eds), Pediatrik Endokrinoloji. Ankara 2003, ss. 487-505.
11	Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit: executive summary. Circulation. 2009 Apr 21;119(15):2114-23.
12	Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. Arq Bras Cardiol. 2008 Apr;90(4):276-283.
13	Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction. J Am Soc Nephrol . 2004;15:1983-92.

14	Schiffirin EL. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38: 3–6.
15	Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002; 105: 546–9.
16	Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:168-75.
17	Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34:631-8.
18	Dignat-Gorge F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into and old concept. Eur J Haematol 2000; 65: 215-20.
19	George FD, Sampol J, Lip G, Blann AD. Circulating endothelial cells: Realities and promises in vascular disorders. Pathophysiol Haemost Thromb 2004; 33:495-99.
20	Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. Blood Reviews 2007;21:157-71.
21	Zwaal RF, Bevers EM. Platelet phospholipid asymmetry and its significance in hemostasis. Subcell Biochem 1983; 9 ; 299–34.
22	VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular Diseases. Cardiovascular Research 2003; 59:277-87.
23	Pitney WR, Dacie JV. A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma. J Clin Pathol 1953; 6:9.
24	Fox JE, Austin CD, Boyles JK, Steffen PK. Role of the membrane skeleton in preventing the shedding of procoagulant-rich microvesicles from the platelet plasma membrane. J Cell Biol 1990;111: 483–93.
25	Diaz C, Schroit AJ. Role of translocases in the generation of phosphatidylserine

	asymmetry. J Membr Biol 1996;151: 1–9.
26	McLaughlin PJ, Gooch JT, Mannherz HG, Weeds AG. Structure of gelsolin segment 1-actin complex and the mechanism of filament severing. Nature 1993;364: 685–92.
27	Beleznay Z, Zachowski A, Devaux PF, Navazo MP, Ott P. ATP-dependent aminophospholipid translocation in erythrocyte vesicles: stoichiometry of transport. Biochemistry 1993; 32: 3146–52.
28	Zwaal RF, Comfurius P, Bevers M. Mechanism and function of changes in membrane-phospholipid asymmetry in platelets and erythrocytes. Biochem Soc Trans 1993; 21: 248–53.
29	Baulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles A potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. Hypertension 2006; 48:180-6.
30	Combes V , Simon AC , Grau GE , et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. J Clin Invest . 1999;104:93-102.
31	Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Novel leukocyte agonists are released by endothelial cells exposed to peroxide. J Biol Chem 1992; 267:15168-75.
32	Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, et al. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. Nat Cell Biol 2001;3:339-45.
33	Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, et al. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. Thromb. Haemost 2001;85: 639–46.

34	VanWijk MJ, Nieuwland R, Boer K, et al., Microparticle subpopulations are increased in pre-eclampsia: possible involvement in vascular dysfunction? Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 450–6.
35	Issekutz TB, Issekutz AC, Movat HZ. The in vivo quantitation and kinetics of monocyte migration into acute inflammatory tissue. Am J Pathol 1981;103: 47–55.
36	Barry OP, Pratico D, Savani RC, Fitzgerald GA. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. J Clin Invest 1998; 102:136–44.
37	Mesri M, Altieri AC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. J. Immunol 1998; 161: 4382–7.
38	Amabile N, Guerin A, Boddaert J, et al. Circulating Endothelial Microparticles Are Associated with Vascular Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Failure. J Am Soc Nephrol. 2005;16: 3381-88.
39	Baulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, et al. Circulating endothelial microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. Circulation 2001; 104: 2649–52.
40	Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74:1399-406.
41	Jaffe EA, Nachman RL, Becker CG, Minick CR. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. J Clin Invest 1973 ;52:2745-56.
42	Chiolero A, Madeleine G, Gabriel A, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of elevated blood pressure and association with overweight in children of a rapidly developing country. J Hum Hypertens. 2007 Feb;21(2):120-7. Epub 2006 Nov 30.

43	Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio AB, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. <i>Eur Heart J</i> . 2008 Mar;29(6):792-9.
44	Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. <i>Pediatrics</i> . 2001 Jan;107(1):E13.
45	Ford ES; National Health and Nutrition Examination Survey. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. <i>Circulation</i> . 2003 Sep 2;108(9):1053-8.
46	Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. <i>Obes Rev</i> . 2010 Feb;11(2):118-26.
47	Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2008 Jul;159(1):R1-4.
48	Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> . 2004 Jul;28(7):852-7.
49	Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. <i>Circulation</i> . 2009 Jun 9;119(22):2913-9.
50	Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood: the Bogalusa Heart Study. <i>Circulation</i> . 2004 Nov 30;110(22):3488-92.
51	Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J; International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. <i>Pediatrics</i> . 2004 Feb;113(2):328-33.

52	Friberg P, Allansdotter-Johnsson A, Ambring A, Ahl R, Arheden H, Framme J, Johansson A, Holmgren D, Wåhlander H, Mårild S. Increased left ventricular mass in obese adolescents. <i>Eur Heart J</i> . 2004 Jun;25(11):987-92.
53	Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. <i>N Engl J Med</i> . 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
54	Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. <i>Diabetes Care</i> . 2005 Apr;28(4):902-9.
55	Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S31-6. Review.
56	Pantoja Zuzuárregui JR, Mallios R, Murphy J. The effect of obesity on kidney length in a healthy pediatric population. <i>Pediatr Nephrol</i> . 2009 Oct;24(10):2023-7.
57	Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC, Cofini V, Croce G, Passacuale G, Necozone S, Ferri C. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2005 Jun;90(6):3145-52.
58	Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2007 Apr;156(4):497-502.
59	Bhattacharjee R, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing. <i>BMC Pediatr</i> . 2010 Feb 15;10:8.
60	Kelly AS, Hebbel RP, Solovey AN, Schwarzenberg SJ, Metzsig AM, Moran A, Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Circulating activated endothelial cells in pediatric obesity. <i>J Pediatr</i> . 2010 Oct;157(4):547-51.

Bu alışma 54. Türkiye Milli Pediatri Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur ve ‘‘Sözel Bildiri nclk dl’’ kazanılmıştır.