



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARIN; ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER,
BİYOKİMYASAL DEĞERLER, KLİNİK ÖZELLİKLER ve
TİROİD HACİMLERİ AÇISINDAN SAĞLIKLI
ÇOCUKLARLA KIYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Onur BALCI
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Eylül - 2013

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARIN; ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER,
BİYOKİMYASAL DEĞERLER, KLİNİK ÖZELLİKLER ve
TİROİD HACİMLERİ AÇISINDAN SAĞLIKLI
ÇOCUKLARLA KIYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Onur BALCI
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Eylül 2013**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.13.21
proje numarası ile desteklenmiştir.**

I. ÖNSÖZ

Tezimin oluşumunda, düzenlenmesinde ve değerlendirilmesinde daima yanımda olan, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Keskin' e sonsuz teşekkürlerimi sunarak başlamak isterim.

Çalışmalarımnda daima yanımda olan, acısıyla tatlısıyla birlikte kader birliği yaptığım Pediatri ABD' de görevli tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji ABD asistan ve çalışanlarına,

Tüm çalışma hayatım boyunca hastalara hizmet yolunda benimle birlikte olan tüm hekim ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Öğretim üyeleri ile aramızda adeta köprü görevi gören, her aradığımızda telefonumuzu açan, her sorduğumuz soruya cevap veren, şu an uzmanlığını tamamlamış olan, olmayan tüm yan dal uzmanlığı asistanlarına,

Bilgi ve görgüleriyle bana ışık tutan, yolumu aydınlatan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bir pediatrist olmam yolunda bana iyi örnek olan ve pediatriyi bana sevdiren Doç. Dr. Oğuz Tuncer, Uzm. Dr. Tülay Akça ve Uzm. Dr. Özlem Erkan Işık' a,

Hayatımın her evresinde bana destek olan, yardımlarını benden esirgemeyen ve hatta gerektiğinde her türlü fedakarlığı yapan annem, babam ve kardeşime,

Daha o altı aylıkken başladığım bu zorlu süreçte yeterli zaman ayıramadığım canım kızım Ece' ye,

Beni bir meslek erbabı iken eş olarak kendine seçmiş, ama daha sonra tekrar başlayan öğrencilik hayatıma katlanan, biricik kızımı adeta tek başına büyüten ve şu son dört yılda tüm zorluklarla neredeyse kendi başına başa çıkan, hayatımın anlamı eşim Pelin' e,

Sonsuz şükran ve sevgilerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Onur Balcı

Gaziantep-2013.

II. İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ	I
II.	İÇİNDEKİLER	II
III.	ÖZET	VI
IV.	ABSTRACT	VII
V.	KISALTMALAR	VIII
VI.	TABLO LİSTESİ	XI
VII.	ŞEKİL LİSTESİ	XII
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1	Obezite	3
2.1.1	Obezitenin Tanımı	3
2.1.2	Obezitenin Sınıflandırılması	3
2.1.2.1	Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Bölgelerine Göre	4
2.1.2.2	Başlama Yaşına Göre	4
2.1.2.3	Etiyolojisine Göre	4
2.1.3	Obezitenin Prevalansı	5
2.1.4	Obezitenin Etiyopatogenezi	8
2.1.4.1	Genetik Faktörler	8
2.1.4.2	Yaş	9
2.1.4.3	Cinsiyet	10

2.1.4.4	Beslenme Şekli ve Alışkanlıkları	10
2.1.4.5	Fiziksel Aktivite	11
2.1.4.6	Sosyoekonomik Kültürel Düzey	12
2.1.4.7	Psikolojik Faktörler	12
2.1.5	Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	13
2.1.5.1	Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü	13
2.1.5.2	Vücuttaki Yağın Endirekt Ölçümü (Antropometrik Ölçümler)	14
2.1.5.2.1	Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)	14
2.1.5.2.2	Çevre Ölçümleri	14
2.1.5.2.3.	Cilt Kıvrım Kalınlıkları	15
2.1.5.2.4	Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	15
2.1.6	Enerji Dengesinin Düzenlenmesi	16
2.1.6.1	İnsülin	19
2.1.6.2	Leptin	20
2.1.6.3	Nöropeptit-Y (NPY)	20
2.1.6.4	Ghrelin	20
2.1.6.5	Melanokortin Reseptörleri ve AgRP	21
2.1.6.6	Opioidler	21
2.1.6.7	Adiponektin	22
2.1.7	Obezitenin Komplikasyonları	22
2.1.7.1	Kalp ve Damar Hastalıkları	23

2.1.7.2	Hipertansiyon	23
2.1.7.3	Dislipidemi	24
2.1.7.3.1	Total Kolesterol	25
2.1.7.3.2	HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)	25
2.1.7.3.3	LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)	26
2.1.7.3.4	VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)	26
2.1.7.3.5	Trigliserit	27
2.1.7.3.6	Lipoprotein a	27
2.1.7.4	Metabolik Sendrom	27
2.1.7.5	Obezitenin Endokrin Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	28
2.1.7.5.1	İnsülin Direnci	29
2.1.7.5.2	Büyüme Hormonu (GH)	31
2.1.7.5.3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)	31
2.1.7.5.4	Adrenal Fonksiyonlar	32
2.1.7.5.5	Gonadal Fonksiyonlar	32
2.1.7.5.6	Tiroid Fonksiyonları	33
2.1.7.5.7	Paratiroid Fonksiyonları	33
2.1.7.6	Ateroskleroz	33
2.1.7.7	Yağlı Karaciğer Hastalığı	34
2.1.8	Obeziteden Korunma	34
2.1.9	Çocukluk Çağı Obezitesinde Tedavi Yöntemleri	36

2.2	Tiroid	39
2.2.1	Tiroid Bezi	39
2.2.1.1	Tiroid Bezinin Anatomisi	39
2.2.1.2.	Tiroid Bezinin Histolojisi	40
2.2.1.3	Tiroid Bezinin Fizyolojisi	41
2.2.1.3.1	Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması	41
2.2.1.3.2	Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	41
2.2.1.3.3	Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	43
2.2.2	Tiroid Fonksiyon Testleri	47
2.2.3	Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)	50
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	54
4.	BULGULAR	59
5.	TARTIŞMA	96
6.	SONUÇ	108
7.	KAYNAKLAR	110
8.	EKLER	127

II. ÖZET

Obez Çocukların, Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal Değerler, Klinik Özellikler ve Tiroid Hacimleri Açısından Sağlıklı Çocuklarla Kıyaslanması

Dr. Onur Balcı
Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Keskin
Eylül 2013 – 128 Sayfa

Amaç: Morbit obez, obez, fazla kilolu çocukları vücut kitle indeksi (VKİ) persentillerine göre sınıflandırarak antropometrik ölçüm, biyokimyasal değerler, obezitenin komplikasyonları ve tiroid hacmi ölçümlerini normal kilolu çocuklarla kıyaslamak ve obezitenin komplikasyonlarını öngörmeyi sağlayacak parametrelerin varlığını araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Nisan - Ağustos 2013 tarihleri arasında polikliniklerimize başvuran VKİ persentili 85' in üzerinde olan çocuklarla, normal tartılı çocuklar kıyaslandı. Çocukların antropometrik ölçümleri yapıldı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık kan şekeri, ürik asit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, AST, ALT, TSH, serbest T₃, serbest T₄, tiroglobulin, ATG, ATPO, insülin, ACTH, kortizol, IGF-1, IGFBP-3 ve idrarda iyot tetkikleri yapıldı ve HOMA-IR hesaplandı. Bütün çocukların tüm batın ve tiroid ultrasonografileri yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 11,5 paket programı kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Morbit obez ve kontrol grupları arasında tüm antropometrik ölçüm değerlerinin yanı sıra, ürik asit, trigliserit, ALT, serbest T₃ ve insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Metabolik sendrom ve insülin direnci ile yağlı karaciğer arasında korelasyon olduğu, ALT yüksekliğinin yağlı karaciğere bir işaret olabileceği tespit edildi. Ayrıca, 12 yaşından büyük pubertal vakalarda, morbit obezlerin tiroid volümlerinin sağlıklı çocukların tiroid volümlerinden daha büyük olduğu saptandı.

Sonuç: Aynı yaş grubundaki morbit obez çocuklarla kontrol grubundaki çocukların tiroid volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu saptanmıştır. Bu adölesan yaş grubundaki obez ve normal kilolu çocukların tiroid hacimlerini irdeleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı; Obezite; Yağlı Karaciğer; Metabolik Sendrom; İnsülin direnci.

III. ABSTRACT

The Comparison of Anthropometric Measurements, Biochemical Parameters, Clinical Features and Thyroid Volumes of Obese and Healthy Children

Dr. Onur Balci, MD

Residency Thesis, Department of Pediatrics.

Supervisor: Dr. Mehmet Keskin, Professor, MD

September 2013, 128 pages.

Purpose: To compare the anthropometric measurements, biochemical parameters, complications of obesity, and thyroid volumes of morbidly obese, obese, and overweight children who are classified by BMI percentiles with healthy children, and find out any parameters that might predict the complications of obesity in childhood.

Materials and methods: The children over 85 percentile of BMI and normal weighted children attended to our clinic between April, and August 2013 were included to this study. The anthropometric measurements were done and blood samples for fasting glucose, uric acid, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, free T₃, free T₄, thyroglobulin, ATG, ATPO, ACTH, cortisol, IGF-1, IGFBP-3, and urine sample for urine iodine were collected. HOMA-IR was calculated. Abdominal and thyroid ultrasound were performed. SPSS for Windows version 11,5 packet program was used for statistics and $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: As well as the anthropometric measurements, the uric acid, triglycerides, ALT, free T₃ and insulin levels of the morbidly obese children were statistically higher than that were in healthy children. Additionally, a correlation detected between metabolic syndrome, insulin resistance, and fatty liver disease. Also, high levels of ALT might be significant for fatty liver disease. Also, the thyroid volumes of morbidly obese children were larger than the normal weighted children over 12 years old.

Conclusion: In the same age range, the thyroid volumes of morbidly obese children are statistically higher than the thyroid volumes of the normal weighted children. This is the first study that expresses the difference of thyroid volumes between morbidly obese and normal weighted adolescents in the literature.

Key words: Childhood; Obesity; Fatty Liver; Metabolic Syndrome; Insulin Resistance.

IV. KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NCEP-ATP-III: National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel-III

IDF: International Diabetes Federation

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

TG: Trigliserit

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

RA: Rölatif Ağırlık

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment

MS: Metabolik Sendrom

DM: Diabetes Mellitus

PCOS: Polikistik Over Sendromu

HT: Hipertansiyon

KVH: Kardiovasküler hastalık

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

CoA: Koenzim A

ACE: Anjiotensin Konverting Enzim

PG: Prostaglandin

MC: Melanokortin

POMC: Proopiomelanokortin

PC-1: Plazma Hücresi Membran Glikoproteini-1

LPL: Lipoprotein Lipaz

SYA: Serbest Yağ Asitleri

IL: İnterlökin

GnRH: Büyüme Hormon Salgılatıcı Hormon

NPY: Nöropeptid Y

MCH: Melanin Konsantre Edici Hormon

AgRP: Aguti Related Protein

GABA: Gamma-aminobutirik Asid

MSH: Melanin Stimüle Edici Hormon

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CART: Amfetamin Regulated Transkript

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

RNA: Ribonükleik Asit

GLUT: Glucose Transporter

TNF- α : Tümör Nekroz faktörü

TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone

ACTH: Adrenocorticotropic Hormone

DEXA: Dual Enerji X Işını Absorpsiyometre

TOBEC: Toplam Vücut Elektriksel Geçirgenliği

BIA: Bioelectric Impedans Analysis

TV: Tiroid Volümü

BGA: Boya Göre Ağırlık

YGA: Yaşa Göre Ağırlık

ATG: Antitiroglobulin

ATPO: Antitiroid Peroksidaz

AKB: Arteryel Kan Basıncı

sT₄: Serbest Tiroksin 4

sT₃: Serbest Tiroksin 3

V. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. NHANES, Metabolik sendrom kriterleri	57
Tablo 2. Hastaların antropometrik ölçümleri	61
Tablo 3. Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri	62
Tablo 4. Hastaların biyokimyasal tanımlayıcı istatistikleri	64
Tablo 5. Kontrol grubu vakalarının biyokimyasal tanımlayıcı istatistikleri	66
Tablo 6. Hastaların tiroid volümü istatistikleri	67
Tablo 7. Kontrol grubu vakalarının tiroid volümü istatistikleri	67
Tablo 8. Katılımcıların yaşlarının istatistiksel değerlendirmesi	68
Tablo 9. Çalışma gruplarının cinsiyetleri açısından kıyaslanması	69
Tablo 10. Çalışma gruplarının boya göre ağırlık yüzdesi, yaşa göre ağırlık yüzdesi, VKİ, kalça çevresi, kol çevresi, triseps cilt altı yağ kalınlığının gruplara görünümü	69
Tablo 11. AKŞ' nin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	71
Tablo 12. Ürik asit değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	71
Tablo 13. Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların ürik asit değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	72
Tablo 14. Total kolesterol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	72
Tablo 15. LDL kolesterol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	73
Tablo 16. HDL kolesterol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	73
Tablo 17. Trigliserit değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	74
Tablo 18. Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların trigliserit değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	74
Tablo 19. TSH değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	75

Tablo 20. Serbest T3 değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	75
Tablo 21. Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların serbest T3 değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	76
Tablo 22. Serbest T4 değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	77
Tablo 23. Tiroglobulin değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	77
Tablo 24. ATG değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	77
Tablo 25. ATPO değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	78
Tablo 26. AST değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	78
Tablo 27. ALT değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	79
Tablo 28. Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların ALT değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	79
Tablo 29. Spot idrarda iyot değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	80
Tablo 30. İnsülin değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	80
Tablo 31. Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların insülin değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	81
Tablo 32. ACTH değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	81
Tablo 33. Kortizol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	82
Tablo 34. IGF-1 değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	82
Tablo 35. IGFBP-3 değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması	83
Tablo 36. Akantozis nigrigans, morbit obezite ilişkisi	83
Tablo 37. Obezite, akantozis nigrigans birlikteliği	84
Tablo 38. Fazla kiloluluk, akantozis nigrigans birlikteliği	84
Tablo 39. Morbit obezite, genetik anomalinin eşlik ettiği sendrom birlikteliği	85
Tablo 40. İnsülin direnci ile morbit obezitenin birlikteliği	86
Tablo 41. İnsülin direnci ile obezitenin birlikteliği	86

Tablo 42. İnsülin direnci ile fazla kiloluluk birlikteliği	87
Tablo 43. Morbit obezite, metabolik sendrom birlikteliği	87
Tablo 44. Obezite, metabolik sendrom birlikteliği	88
Tablo 45. Fazla kiloluluk, metabolik sendrom birlikteliği	88
Tablo 46. Tiroid volümlerinin gruplar arası değerlendirilmesi	89
Tablo 47. Her bir hasta grubunun kontrol grubu ile kıyaslanması	90
Tablo 48. 12 yaşından büyük vakalarda grupların kıyaslanması	91
Tablo 49. Hasta gruplarının hepatosteatoz ile ilişkisi	92
Tablo 50. Hashimoto tiroiditinin gruplar ile ilişkisi	93
Tablo 51. Hashimoto tiroiditi benzeri ultrasonografi bulgularının gruplar ile ilişkisi	93
Tablo 52. Vaka gruplarının subklinik hipotiroidi açısından kıyaslanması	95

VI. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kaliper ile triseps cilt altı yağ kalınlığının ölçümü	55
Şekil 2. Holtan marka kaliper	55
Şekil 3. Bel ve kalça çevrelerinin ölçüm yerleri	56
Şekil 4. Çalışmaya dâhil edilen çocukların VKİ açısından dağılımı	59
Şekil 5. Grupların cinsiyetlerine göre dağılımı	60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde obezite, özellikle gelişmiş ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu haline almıştır. Çocukluk çağında da obezite prevalansı her geçen gün artmakta, ciddi bir sağlık sorunu olmaktadır. Normalde hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diabetes mellitus gibi erişkin yaşlarda görülen hastalıkların çocukluk çağında görülmesi çocukluk çağı obezitesinin sonuçları olarak ortaya çıkmaktadır. Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde obezitenin dikkate değer artışı nedeniyle daha çok çevresel faktörler üzerinde durulmakla beraber Prader Willi, Bardet Biedl, Alström Sendromları gibi genetik anomalilerin eşlik ettiği sendromlarda, hipotiroidi, Cushing Sendromu ve genel hipotalamik sapmalar gibi genel hormonal bozukluklarda da obezite görülebilmektedir. Özellikle çocukluk çağında hızlı boy uzamasının görülmesi hipotiroidi ve kortizol fazlası gibi metabolik bozuklukları maskeleyen, bunun sonucunda boy kısalığı, gecikmiş iskelet gelişimi ve gecikmiş puberte izlenebilmektedir. Ayrıca birçok obez gençte boynun arka kısmında ve cilt kıvrım yerlerinde en sık görülen hipertrofik hiperpigmentasyon türü olan akantozis nigrigans da saptanmaktadır.

Bu çalışmayla bölgemizdeki obez çocukların; obez, morbit obez, metabolik sendromun veya genetik anomalilerin eşlik ettiği obez çocuk olarak kendi içerisinde sınıflanması ve bu değerlendirme tabanında farklılıkların ortaya konması, ayrıca sağlıklı çocuklarla obez çocukların tiroid volümlerinin kıyaslanması amaçlanmaktadır. Ayrıca hastalardan, hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık kan şekeri, ürik asit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu

lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 (sT3), serbest t4 (sT4), tiroglobulin, antitiroglobulin (ATG), antitiroid peroksidaz (ATPO), insülin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ve idrarda iyot tetkikleri yaptırılacak ve “İnsülin direnci için homeostaz modeli değeri” (HOMA-IR) hesaplanacaktır. Hastanemizde görevli bir radyolog tarafından hastalar ve sağlıklı kontrol grubu çocukların tüm batın ve tiroid ultrasonografileri yapılacak ve bulgular not edilecektir. Çalışmada obez hastaların kendi içinde sınıflanması, obez ve sağlıklı çocukların tiroid fonksiyonlarının ve tiroid volümlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlanmaktadır.

Çocukluk çağı obezitesi ile ilgili çalışmalar, özellikle ülkemizde genel prevalans çalışmalarının fazla olmaması sebebiyle tek başına kıymetlidir. Ayrıca ülkemizden daha önce obezite ile IGF-1, IGFBP-3 ve tiroid fonksiyonları ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Ayrıca literatür incelendiğinde, adölesan yaş grubunda obez çocuklar ile sağlıklı çocukların tiroid volümlerini kıyaslayan bir çalışmanın daha önce hiç yapılmadığı tespit edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

2.1.1. Obezitenin Tanımı:

Obezite, Latince’ de “obesiteus” sözcüğünden türemiş olup, yemekten dolayı anlamına gelmektedir (1). Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Genetik, davranışsal, çevresel ve kültürel faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır (2). Obezite, kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan multifaktöryel bir durumdur. Tüketilenden daha fazla enerji alınması obezitenin en önemli nedenidir (1). Obezite nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık yoktur.

2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması:

Obezite, özelliklerine göre birkaç şekilde sınıflandırılabilir.

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik bölgelerine göre
2. Obezitenin başlama yaşına göre
3. Etiyolojisinde rol alan faktörlere göre sınıflandırılır.

2.1.2.1 Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Bölgelerine Göre

a. Hipersellüler Obezite: Yağ hücresi sayısındaki artışla giden obezite türüdür ve çocuklarda görülen tiptir. Ender olarak erişkinlerde de izlenebilir.

b. Hipertrofik Obezite: Yağ hücrelerinde büyüme ve içerisindeki yağ miktarının artışı ile karakterizedir. Erişkin döneminde ve özellikle gebelikte başlayan tip obezitedir.

c. Yağ Dağılımına Göre Obezite: Yağın, vücudun hangi bölümünde depolandığı ile ilgili sınıflamadır.

i. Jeneralize obezite, yağ dokusunun tüm vücut bölümlerinde yaygın dağılımıdır.

ii. Android obezite, yağ dokusunun vücudun üst kısmında toplandığı tiptir.

iii. Gynoid obezite, yağ dokusunun daha çok kalça ve uylukta toplandığı, kadınlarda görülen tiptir.

2.1.2.2. Başlama Yaşına Göre

a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

b. Erişkin yaş grubunda başlayan obezite

2.1.2.3. Etiyolojisine Göre

a. Primer Obezite (Basit ya da Eksojen Obezite):

Tüm obezlerin en büyük kısmını bu grup oluşturur. Artmış besin alımı ile ilgilidir ve altta yatan başka bir patoloji yoktur.

b. Sekonder Obezite (Metabolik ya da hormonal sebeplere bağlı gelişen):

Endokrin nedenlere ya da ilaç kullanımına sekonder olarak gelişir. Çocukluk obezitesinin küçük bir kısmını oluşturur.

Bazı endokrinler nedenler arasında;

1. Hipotalamik bozukluklar (Fröhlich Sendromu, travma, kraniofarenjioma, diğer beyin tümörleri, post enfeksiyöz durumlar)
2. Hipotiroidi
3. Cushing Hastalığı ve Sendromu
4. Büyüme hormonu eksikliği
5. Psödohipoparatiroidi
6. Hiperinsülinizm, İnsülinoma
7. Polikistik Over Sendromu

Bazı ilaçlar arasında da glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, lityum, antitiroid ilaçlar, fenotiazin, sodyum valproat, östrojen, progesteron ve siproheptadin sayılabilir.

c. Genetik Sendromlarla Birlikte Olan Obezite:

1. Prader-Willi Sendromu
2. Bardet-Biedel Sendromu
3. Alström Sendromu
4. Cohen Sendromu
5. Carpenter Sendromu
6. Turner Sendromu

2.1.3. Obezitenin Prevalansı:

Ne yazık ki, günümüzde obezitenin görülme sıklığı tüm yaş gruplarında giderek artmaktadır. 1970' li yıllardan bu yana, obezitenin prevalansı git gide artmış ve 2003–2004 yıllarında Ulusal Sağlık ve Nutrisyon Değerlendirme Çalışması' na göre, özellikle

yaşamın beşinci on yılında pik yapmak üzere erişkinlerde obezite oranı %32,4' e ulaşmıştır (3). Uluslararası Obezite Çalışma Grubu (IOTF) tüm dünyadaki 5–17 yaş arası çocuk ve adölesanların yaklaşık olarak %10' unun aşırı kilolu, %2-3' ünün ise obez olduğu bildirmektedir (4). Ülkemizde ise ülke genelinde yürütülmüş çalışma bulunmamakla birlikte, çocukluk çağı obezitesi sıklığı, araştırmanın yürütüldüğü bölge ve sosyoekonomik düzeye göre değişmek üzere %1,6 - %7,8 arasındadır (5). Obez çocukların, obez genç yetişkinler olması kaçınılmazdır ve bu toplulukta yaygın olarak karşılaşılan kardiyovasküler risk faktörleri (örneğin, anormal lipit profilleri ve artmış kan basıncı) çocukluktan yetişkinliğe kadar uzanmaktadır (6). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, tüm dünyada fazla kiloluluk ve obezite, düşük kilolu olmakla kıyaslandığında daha fazla sayıda ölüme sebebiyet vermektedir (7). Bu sebeptendir ki, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 – 2013 yıllarında obezitenin önüne geçmek amaçlı bir küresel strateji planı hazırlamıştır. Wijnhoven ve ark. (8) tarafından yayınlanan, “Dünya Sağlık Örgütü Avrupa çocukluk çağı obezitesi sürveyans girişimi 2008”, “WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008” çalışmasında 12 Avrupa ülkesindeki 6 – 9 yaş aralığındaki çocuklarla ilgili olarak, obezite ya da fazla kiloluluğun en çok Güney Avrupa ülkelerinde gözlemlendiğini bildirmiştir. 168.832 çocuğun dâhil edildiği bu çalışmada, erkek çocuklarının %13,9 ila %49' unun, kızların ise %18,4 ila %42,5' inin DSÖ' nün 2007 kriterlerine göre fazla kilolu olduğu tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD), gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramalarına (NHANES) göre 2003 – 2006 yıllarında 2 – 19 yaş grubu çocuklar ve adölesanların %16,3' ünün obez olduğu bildirilmiştir (9). Bununla beraber, obezite yalnızca gelişmiş ülkelerin bir problemi değildir. Güney Çin' de 7.194 çocukla yapılan bir çalışmada fazla kiloluluk oranının %17,8 olduğu tespit edilmiştir (10). İran' dan bir

çalışmada, 2 – 5 yaş arası çocuklarda fazla kiloluluk %10,6 ve obezite %7,6 oranlarında bulunmuştur (11). Ülkemizde henüz geniş prevalans çalışmaları bulunmamakta, yerel çalışmalarla obezite prevalansı hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılmaktadır. Filiz Şimşek ve ark. (12) tarafından Ankara’ da 1510 çocuk ile yapılan bir çalışmada tüm çocuklar arasında obezite oranı %4,8 olarak tespit edilmiştir. Bursa Orhangazi’ den bir prevalans çalışmasında 5795 çocuk içerisinde, erkeklerde fazla kiloluluk oranı %8,4, kızlarda %9,1 ve obezite oranı da erkeklerde %1,8 ve kızlarda %1,5 olarak saptanmıştır (13). Denizli merkezde 850 çocukla yapılan başka bir çalışmada olguların %1,4’ünde obezite, %11,6’sında fazla tartı saptanmıştır (14). Diyarbakır ve çevresinden seçilen 3040 çocuk ile yapılan çalışmada obezite sıklığının diğer çalışmalardan belirgin düşük olarak %0,9 olduğu tespit edilmiştir (15). Ayfer Gözü (16) tarafından Mardin ve çevresinde 6 – 15 yaş arası çocuklarda bakılan obezite sıklığı çalışmasında 715 çocuk arasında erkek çocuklarında fazla kilolu ve obez olma oranı sırasıyla %12,7 ve %4,3, kızlarda ise aynı oranlar sırasıyla %16,9 ve %4,4 bulunmuştur. Kastamonu ilinde 480 öğrenci ile yapılan başka bir çalışmada da, çocukların %10,4’ ü fazla kilolu ve %1,3’ ü obez olarak saptanmıştır (17).

Günümüzde obezite çocukluk çağının en önemli sağlık sorunlarından biridir. Obez çocukların, geleceğin obez yetişkinleri olacağı ve hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıklarla yüzleşmek zorunda kalacağı düşünüldüğünde obezitenin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmeli ve obezite ile etkin mücadelenin çocukluk yaşlarından başlaması gerekmektedir.

2.1.4. Obezitenin Etiyopatogenezi:

Obezitenin etiyojisinin temelinde harcanandan fazla enerji almak yatıyor denebilir. Ancak bununla birlikte, genetik, çevresel ve psikolojik faktörlerin de önemli bir yeri vardır. Çocuğun içerisinde bulunduğu sosyokültürel çevre, ailenin ekonomik durumu, annenin gebelikte sigara kullanımı, iri ya da düşük doğum ağırlıklı olarak dünyaya gelme, anne sütünün alım süresi, ek gıda seçimi, düşük doğum ağırlıklılar için normal tartıyı yakalama süresi, çocuğun ve ailenin yeme alışkanlıkları, hızlı yeme, ayakta atıştırma tarzında beslenme, kalori içeriği yüksek sıvıların tüketimi, yemek yerken televizyon izleme, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen süre, fiziksel aktivite durumu ve aile içi yaşanan olumsuzluklar gibi çok sayıda etmen obezitenin gelişiminde rol sahibidir.

2.1.4.1 Genetik Faktörler:

Obezite ve genetik etmenler üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Farklı genlerin oluşturduğu yatkınlık ile birlikte çevresel faktörlerin de etkisiyle kompleks bir hastalık olan obezite ortaya çıkmaktadır (18). 2012 yılı Mart ayında yayınlanan geniş çaplı bir derleme yazısında, 8.179 monozigot ve 9.977 dizigot ikiz çiftini ele alan 12 çalışmanın metanalizi sonucunda, adölesan öncesi, genç erişkin ve geç erişkin yaş gruplarında, %61' den %80' e varan oranlarda vücut kitle indeksi (VKİ) kalıtımının söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada birbirine benzemeyen çevresel etkenlerin ileri yaşa doğru obezite gelişimde daha fazla yer tuttuğu gösterilmiştir (19). Araştırmalar obezite gelişmesinde genetik faktörlerin rolünü açıkça göstermekle birlikte, bu riskin etkisi konusunda kesinlik yoktur. Çocuğun obez olma riski; her iki ebeveyn obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14' tür (20).

Vücut ağırlığını kontrol eden ob, fat, db geni gibi bazı genler tespit edilmiştir. Ob geni leptin sentezi üzerine etkilidir ve iştahı azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenler (21). Başka bir çalışmada da, 10p’ deki bir lokusun obezite gelişimi için önemli olduğu gösterilmiştir (22).

Tek gen mutasyonlarında, Prader-Willi Sendromu, Alström Sendromu, Carpenter Sendromu, Beckwith-Wiedemann Sendromu ile Leptin ve Leptin Reseptör mutasyonları, melanokortin-4 reseptör mutasyonları (MC-4R), proopiomelanokortin reseptör mutasyonları (POMC), prohormon konvertaz (PC-1) gen defektleri, genetik bozukluklar sonucu oluşan obezite nedenleri olarak sayılabilir. Prader-Willi sendromunda, 15q11-12 mikrodelsiyonu 6 ya da 15. kromozomda uniparental maternal dizomi mevcuttur ve kliniğinde hiperfaji, hipotoni, hipogonadizm, kısa boy karakteristik bulgulardır. Obezlerde rastlanan en sık gen defekti, MC-4R defektidir. Burada MC-4R’ de fonksiyon kaybı vardır; hipotalamus tokluk merkezi çalışmaz. POMC gen defektinde hiperfaji, kıvılc saç, adrenal yetmezlik izlenir. POMC kaynaklı peptidler MC-4R ve MC-3’ a bağlanarak iştahı düzenlemektedirler, defektlerinde santral mekanizmalarda bozukluk ve hiperfaji olur. Prohormon konvertaz (PC-1) gen defekti bulguları hipogonadotropik hipogonadizm, adrenal yetmezlik, hiperproinsülinemi ve obezitedir.

2.1.4.2 Yaş:

Obezite her yaşta görülebilmekle birlikte, gelişiminde önemli üç dönemden söz edilmektedir. Bunlar, yaşamın ilk yılı, 5-7 yaş ve ergenliktir. Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin hayatın ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi gerçekleşir ve doğumda vücut ağırlığının %16’ sını yağ dokusu oluşturur. Yaşamın ilk yılında da yağ hücrelerinin büyüklüğü iki kat

artar. Bir çocuğun ilk yaşının ikinci yarısında obez olması, ileriki dönemlerdeki obezite riski açısından önem arz etmektedir (23). Obez bebeklerin, beş yaşına geldiklerinde obez olma olasılıkları, bebeklik çağında obez olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (24). Aynı zamanda, 5 yaşından sonra vücut tekrar yağlanmaya başlamaktadır ki, bu dönem, ileriki yaş obezitesi açısından anlamlıdır (25,26). Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son evredir. Şişman kız ve erkek adölesanların morbidite oranları, benzer yaş grubundaki normal tartılı çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (23).

2.1.4.3. Cinsiyet:

Obezite kadınlarda, erkeklere oranla daha sık görülür. Bunun nedeni olarak gebelikte alınan kiloların emzirme döneminde verilememesi, peşi sıra gelen gebelikler ve menopoz döneminde meydana gelen hormonal bozukluklar olarak düşünülmektedir. Adölesan kızlarda, erkeklere oranla obezitenin başlama ve devam etme olasılığı daha yüksektir. Obezite, kızlarda menarjın erken başlaması ve erken ergenliğe girme ile birlikte görülür (27). Erkeklerde ise ergenlikle birlikte yağ dokusunda azalma dikkat çeker (28).

2.1.4.4. Beslenme Şekli ve Alışkanlıkları:

Genetik yatkınlığın yanı sıra beslenme alışkanlıkları, obezite gelişimde önde geldiği düşünülen etmenlerdendir. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir (29,30). Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırır

(29). DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNESCO) tarafından yayımlanan çeşitli dokümanlarda 6 ay tek başına anne sütü verilmesinin, 6. aydan sonra emzirmenin sürdürülmesi ile birlikte güvenilir, uygun kalite ve miktarda tamamlayıcı besinlere başlanmasının ve en az 2 yıl emzirmenin devam ettirilmesinin kısa ve uzun dönemde obezite ve kronik hastalık riskini azaltabileceği belirtilmiştir (31). Beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığının artışında bir risk faktörüdür. Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Günümüzde, toplumların beslenmesinde yağdan, sukrozdan, sodyumdan zengin, posadan fakir bir diyetin yer aldığı görülmekte, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmaktadır. Esas problemin, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Günde üç ya da daha fazla öğünle beslenen ve öğünlerini düzenli tüketen bireylerde, günde bir ya da iki kez düzensiz beslenen kişilerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (32). Kahvaltı yapılmaması, akşam öğününe ağırlık verilmesi, öğün aralarında kalorisi yüksek yiyeceklerin tüketilmesi de obeziteye neden olabilen beslenme alışkanlıklarındandır (33).

2.1.4.5. Fiziksel Aktivite:

Obezite, sedanter yaşamın bir uzantısıdır. Düşük fiziksel aktivite, obezitenin önemli nedenlerinden biridir. Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürdürenler ya da inaktif hale gelenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezdir. Hareketsizlik, obezite nedeni olarak gözlenmekte, obezite ise hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (34). Televizyon izlemek aktiviteyi azalttığı gibi yeme ile ilgili çeşitli

mesaj ve gıda ürünlerinin duyurulması genellikle televizyon yolu ile olmaktadır. Televizyon izlerken atıştırmanın da fazla olması obezite riskini artıran diğer bir faktördür (35).

2.1.4.6. Sosyoekonomik Kültürel Düzey:

Sosyoekonomik kültürel düzeyle ilgili obezite çalışmalarının sonuçları farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda, ülkemizde olduğu gibi, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelere mensup çocukların obezite oranı yüksek olarak gösterilmekteyken (36) bazı çalışmalarda da örneğin A.B.D. gibi gelişmiş ülkelerde eğitim düzeyi düşük bireylerde obezitenin daha sık olduğu tespit edilmiştir (37). Bu durum ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerde fazla beslenme sebebiyle, gelişmiş ülkelerde de sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde dengesiz beslenme nedeniyle obezitenin ortaya çıktığı düşüncesini akıllara getirmektedir. Bu durumla ilgili bir başka düşünce de, sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde obezitenin daha sık görülmesinin, ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiği fikridir (38).

2.1.4.7. Psikolojik Faktörler:

Bazı çocuklar psikolojik sorunlar karşısında iştahsızlık şeklinde tepki verirken, bazılarında ise tam tersine fazla yeme problemi ortaya çıkabilir. Yeme, emosyonel durumu modifiye eder. Bu nedenle aşırı yeme, bir dayanma yanıtı ya da aktivasyon ve stres ile ilişkili iç etkilere kaynaklanan ipuçları ve doğal açlık ile ilgili ipuçlarındaki karışıklığın sonucu olarak düşünülebilecek, öğrenilmiş bir davranıştır (39). Puberte

döneminde ortaya çıkan sorunlar obezite derecesini artırmaktadır. Bunlar içinde arkadaş edinememe, okulda başarısızlık, ebeveyn ile çocuk arasındaki olumsuz ilişki sayılabilir (21). Obezite nadir olarak da psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Zekâ geriliği olan çocuklarda obezite sıklığının fazla olduğu görülmüştür (28).

2.1.5. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri:

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve endirekt yöntemler mevcuttur.

2.1.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü:

a. Su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması: “Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak çocuklarda uygulanması çok zordur.

b. Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (%72) kabul edilerek hesaplama yapılır.

c. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi: Potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

d. Nötron aktivasyonu

e. Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması

f. Bilgisayarlı tomografi

g. Manyetik rezonans görüntüleme

h. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi

2.1.5.2. Vücuttaki Yağın Endirekt Ölçümü (Antropometrik Ölçümler)

Kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için antropometrik ölçümler obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar içinde en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), vücut kitle indeksi, cilt kıvrım kalınlıkları ve çevre ölçümleridir.

2.1.5.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken genellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşın 50. persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır. Rölatif ağırlığın % 120' nin üzerinde olması obezite tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. Yöntem aşağıdaki gibi formülize edilebilir.

$$\text{Rölatif ağırlık} = \frac{\text{Hastanın ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

2.1.5.2.2. Çevre Ölçümleri:

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır.

2.1.5.2.3. Cilt Kıvrım Kalınlıkları:

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Deri kıvrım kalınlığı kaliper denen özel aletlerle değerlendirilir. En sık kullanılanlar “Harpender”, “Lange” ve “Holtan” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. En sık triseps, biseps, subskapular ve suprailyak bölgelerde ölçüm yapılır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85. persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur. Yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Pediatrik yaş grubunda triseps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Cilt altı yağ dokusu ile total vücut yağı arası 0,7-0,8 oranında korelasyon mevcuttur. Yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişiklikler gösteren deri altı kıvrım değerleri ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon oldukça yüksektir.

2.1.5.2.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Bu tabloya göre 95. persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2–18 yaş arası uluslararası VKİ değerleri elde edilmiş ve şişmanlık tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (28).

$$VKİ = \frac{\text{Ağırlık}}{(\text{Boy})^2}$$

2.1.6. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi:

Vücutta enerji kullanımını etkileyen faktörler bazal metabolizma hızı, termogenez ve fiziksel aktivitedir. Toplam enerji harcanımının % 60-70' i bazal metabolizma, % 10' u termogenez, % 20-30' unu fiziksel aktivite oluşturur. Yağsız vücut kitlesi bazal metabolizma hızının en önemli belirleyicisi olmakla beraber, ırk, yaş, genetik faktörler gibi etkenlerin varlığı da bazal metabolizma hızını etkilemektedir.

Fiziksel aktivite, total enerji kullanımının en önemli belirleyicisidir (40).

Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli bir rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu bilinmektedir (40).

Enerji alımını oreksijenik (iştah artırıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) faktörler etkiler (40).

Oreksijenik Faktörler

- NPY
- Opiyatlar
- Noradrenalin
- Büyüme Hormonu
- MCH
- Galanin
- Ghrelin
- Kortizol
- AgRP
- GABA
- Glutamat

Anoreksijenik Faktörler:

- İnsulin
- Leptin
- Kolesistokinin
- POMC
- Serotonin
- Glukagon
- Kokain
- CRH
- TRH
- Ürokortin
- Bombesin
- Amilin
- MC3R, MC4R
- Dopamin
- Nörotensin
- CART
- Glukagon benzeri peptit-I
- Kalsitonin geni alkalı peptit
- Adrenomedülin

Ağırlık ve enerji dengesi kontrolü hipotalamus yapılmaktadır. Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk duyusu oluşturan sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Ventromedial hipotalamus tokluk, lateral hipotalamus ise açlık sinyallerini alan merkezdir. Ventromedial hipotalamusun hasarına neden olan patolojilerde obezite geliştiği bilinmektedir (40). Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlenimi üç sistemden oluşur.

1. Afferent Sistem:

Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Periferik açlık sinyalleri glukoz, kortizol ve ghrelin iken, tokluk sinyalleri insulin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir (40).

2. Santral Sinir Sistemi:

Ventromedial hipotalamus, paraventriküler nukleus ve lateral hipotalamusun oluşturduğu kısma verilen addır. Arkuat nukleus periferden sinyaller alan ve sinyalleri diğer merkezlere yönlendiren bu şekilde beslenmeyi düzenleyen doyma merkezidir. Leptin reseptörü ekspresyonu vardır. Lateral hipotalamus ise bir yemek yeme merkezidir (41,42). POMC' un prohormon konvertaz ile parçalanmasından α -MSH oluşur. POMC nöronlarında uzun leptin reseptör mRNA' sı vardır. POMC arkuat nukleusun lateralindeki nöronlarda üretilir. NPY ise arkuat nukleusun medialindeki nöronlarda üretilir. Leptin hipotalamusdaki leptin reseptörlerine etki ederek CART ve α -MSH gibi anoreksiyen peptidleri ekskresyonunu artırırken, NPY ise Oreksinler, AgRP gibi oreksiyen peptid ekskresyonunu artırır.

3. Efferent Sistem:

Santral sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Otonom sinir sistemi, açlık ve açlığın motor bileşenleri ve enerji tüketimini düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Sempatik sinir sistemi enerji tüketiminde, parasempatik sinir sistemi de enerji depolanmasında rol oynamaktadır. Beta adrenerjik

reseptörlerin uyarılması sonucu kahverengi yağ dokusunda termogenez artar. Parasempatik sinir sisteminin etkisiyle de vagal sinir uyarılır, insulin salınımı artar ve enerji depolanması sağlanır.

2.1.6.1. İnsulin:

İnsülin, kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artıran anabolik bir hormondur. Aynı zamanda leptin salınımını da artırdığı içindir ki, insulin direnci olan bireylerde bu etkinin olması obezite ile sonuçlanabilir (43). Obez çocuklarda, bir yandan pankreastan insulin salınımı artarken diğer yandan karaciğerden insulin atılımı azalır. İnsuline duyarlı glukoz taşıyıcılarından GLUT-4' ün obezlerde intraselüler olarak azalması da insulin direncinin oluşumunda etkilidir. İnsulin direncinde diğer etkili faktörler, serbest yağ asitleri, TNF- α , rezistin olarak sıralanabilir. İnsulin enerji dengesinde anabolik etki ile kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini sağlar. Lipoprotein lipaz enzimini aktive etmek suretiyle, trigliserit yıkımını ve serbest yağ asitlerinin dokular tarafından alımını artırır. Gereğinden fazla miktarda alınan karbohidratlar, karaciğer ve yağ dokusunda insulin etkisiyle trigliserite dönüştürülür ve ayrıca insulin büyüme hormonu ile sinerjistik etki göstererek aminoasitlerin hücreler tarafından alımını artırır. Beynin birden fazla bölgesinde insulin reseptörleri mevcuttur ve iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nukleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren yayınlar vardır (40,44). Özel bir transport sistemiyle insulinin kan-beyin bariyerini geçtiği de bilinmektedir (40).

2.1.6.2. Leptin:

Leptin, obezite geni (ob geni) tarafından kodlanarak adipoz dokudan sentezlenen, 16 kDa ağırlığında polipeptid yapıda bir hormondur. Dolaşımında serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki şekilde bulunan leptin, aktif transport sistemi ile kan beyin bariyerini geçerek leptomeninks, koroid pleksus ve hipotalamustaki spesifik reseptörleri vasıtasıyla etkisini gösterir. Ob-Rb, leptin reseptörlerinden hipotalamusta yoğun olarak bulunan ve 302 aminoasitten oluşan şeklidir. Adipoz dokudan sentezlenen leptin, hipotalamusu “negatif feedback” ile etkileyerek iştahı azaltıcı ve enerji kullanımını artırıcı bir rol oynamaktadır. Nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır. Açlıkta leptin sentez ve salınımı azalır. Endotoksinler, tümör nekrozis faktör- α , interlökin-1’ in leptin sentezini uyardığı gösterilmiştir (45).

2.1.6.3. Nöropeptit-Y (NPY):

Periferik ve santral sinir sisteminden salgılanan, pankreatik polipeptit ailesinden bir hormondur (47). İştah artırıcı faktörlerin en önemlisidir. İştah artırıcı etkisi beyinde yaygın olarak yerleşmiş olan NPY Y1 ve Y5 reseptörleri aracılığı ile olur. Açlık ve kilo kaybı NPY salınımını artırırken, leptin azaltır (40). NPY enerji harcanmasını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını artırıcı etki gösterir (47).

2.1.6.4. Ghrelin:

Bir açlık uyarıcısı olup peptit yapısında büyüme hormonu salgılatıcı reseptör ligandıdır. Açlıkta, hipoglisemide mide mukozasından salınımı artar. Özellikle karbonhidrat ile beslenmede salınımı azalır. Obezlerde ghrelin düzeyleri düşük olarak

tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale döndüğü gösterilmiştir. Obezlerde ghrelin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insulin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir (48).

2.1.6.5. Melanokortin reseptörleri ve AgRP:

Melanokortinler, AgRP ve α -MSH' yi de içeren bir hormon grubudur. Günümüze dek 5 melanokortin reseptörü tanımlanmıştır. Melanokortin-4 reseptörü (MC4R) ve MC3R vücut ağırlığının düzenlenmesiyle ilişkilidir. α -MSH' nin MC4R' ye bağlanması ile tokluk hissi ortaya çıkar. Leptinin metabolik etkisini melanokortinler, MSH ve AgRP üzerinden gösterdiği düşünülmektedir (43). AgRP, agouti proteininin insandaki homologudur. AgRP' nin varlığında α -MSH, MC4R' ye bağlanamaz (49). Endokrin sistemi etkileyen pek çok monogenik obezite örneklerinin aksine MC4R (α -MSH reseptörü) mutasyonları nonsendromik obeziteye neden olur. Obezlerde en sık rastlanan genetik defekt MC4R mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların sıklığının yaklaşık %5 olduğu bildirilmiştir (50).

2.1.6.6. Opioidler:

Opioidler oreksijenik sinyallerdendir. POMC geni POMC prekürsör polipeptidini kodlar ve bundan bir opioid olan beta endorfin ve non-opioid olan ACTH ve alfa-melanin stimüle edici hormon (α -MSH) oluşur. Başlıca opioidler b-endorfin, dinorfin α ve enkefalinlerdir (40).

2.1.6.7. Adiponektin:

Ateroskleroza önleyici ve antiinflamatuar etkiye sahiptir. Obezlerde adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, insülin direnci ile korelasyon göstermektedir. İnsülin direnci olan, tip 2 diyabetik ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda düşük konsantrasyonlarda bulunur (51). İnvitro çalışmalarda adiponektinin kardioprotektif etkisinin TNF- α bağımlı monosit adezyonunu inhibe ederek, köpük hücre oluşumunu ve kas hücre proliferasyonunu önlemek yoluyla olduğu gösterilmiştir. Adiponektin, plazmadan trigliseridler, glukoz ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini inhibe eder. Yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir (52,53).

2.1.7. Obezitenin Komplikasyonları:

Obezite, mortalite ve morbidite gelişiminde başlı başına bir risk faktörüdür. Vücutta obeziteden etkilenmeyen sistem neredeyse yoktur. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi yanında psikososyal durum değişik oranlarda bu hastalıktan etkilenir. Obezitenin neden olabileceği ikincil problemler insülin direnci, Tip-2 DM, akantozis nigrikans, hiperandrojenemi, prematür adrenarş ve bunun neticesinde erken puberte, oligomenore, hirsütizm, infertilite, polikistik over sendromu, hiperlipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler, safra taşı, hepatosteatoz, karaciğer fibrozisi, siroz, kolorektal kanser, gut hastalığı, psödötümör serebri ve psikososyal bozukluklar olarak örneklendirilebilir. Sonuçta

obezitenin komplikasyonlarının önlenmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve obezite tanısının erken konulması gerekmektedir.

2.1.7.1. Kalp ve Damar Hastalıkları:

Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu ve varis gelişimi, obezitenin kardiovasküler sistemle ilgili komplikasyonları arasında sayılır. Çocuklarda kalp-damar hastalıklarının görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu saptanmıştır ve bu artışta, aile öyküsü, obezite, yüksek kan basıncı ve sigara kullanımının önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı obezitesine bağlı serum trigliserid, kolesterol, LDL ve VLDL seviyelerindeki artış, HDL seviyelerinde azalış, sistolik veya diyastolik kan basıncındaki yükselişin erişkin dönemde görülen kardiovasküler hastalıkların temel nedeni olduğunun ileri sürüldüğü çalışmalar mevcuttur (54,55). Vücudun santral bölgesinde yani abdominal bölgede yağ dokusu artışı abdominal obezite adını alır ve abdominal obezite hem erişkinlerde hem de çocuklarda KVH için bir risk faktörüdür. Abdominal obezite tanısının konmasında en pratik yöntem bel çevresinin ölçülmesidir. Obez çocuklarda bel çevresinin başta insulin direnci olmak üzere metabolik sendromun bileşenleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçta bel çevresindeki artış, KVH riskini belirgin derecede arttırır.

2.1.7.2. Hipertansiyon:

Vücut yağ oranı ve VKİ arttıkça kan basıncında da artış olmaktadır. Obez adölesanlarda hipertansiyon görülme oranı normal kiloya sahip olanlardan iki kat fazladır. Vücut ağırlığı fazla olan çocukların % 30' nun kan basıncı değerleri 90. persentilin üzerinde saptanmış, vücut ağırlığı azaldığında tansiyon değerlerinin de

normale geldiği görülmüştür. Hipertansiyon çocuklarda, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaşa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olması olarak tanımlanır. ABD’ de hipertansiyon klinik değerlendirme komitesinin bir milyonu aşkın bir popülasyon üzerinde yaptıkları bir çalışmada kilo fazlalığının çocuk ve erişkinlerde hipertansiyon prevalansını %50 arttırdığı saptanmıştır (56). Obezlerde yüksek yağ ve karbohidratlı gıdalarla beslenme ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu olur ve katekolaminlerin salınımı artar. Artmış katekolaminlerin etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında artış olur. Birleşik Krallık’ ta obez çocuklarda hipertansiyon sıklığı ise %32 olarak bildirilmiştir (57). Mazıcıoğlu ve ark. (58) çocuk ve adölesanlarda kan basıncı yüksekliğine en etkili faktörün bel çevresi ve VKİ olduğunu saptamışlardır.

2.1.7.3. Dislipidemi:

Obezite sıklığındaki artış genellikle doymuş yağ ve kolesterol tüketiminin artması ile birliktedir. Doymuş yağ oranının ve fast food türü gıda tüketiminin artmasıyla total kolesterol düzeyinde artış görülmektedir. Yanlış beslenme alışkanlıklarına ve hareketsiz yaşam koşullarına bağlı olarak gelişen obezite ile birlikte kan lipid parametrelerinde de olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir. Rizzo ve ark. (59) 321 adölesan ile yaptığı bir çalışmada HDL düşüklüğü %35 hastada, trigliserit yüksekliği %18,5 hastada saptanmıştır. ABD’ de yapılan iki ayrı çalışmada çocukluk yaş grubunda total kolesterol düzeyi yüksekliği % 19 ve % 36,5 oranlarında bildirilmiştir (30,60). Metabolik sendrom tanısında en sık saptanan kriter HDL düşüklüğü olarak bildirilmiştir (61). Birleşik Krallık’ ta obez çocuklarda dislipidemi sıklığı %30 olarak bildirilmiştir (57). Savar ve ark. (62) yaptıkları bir çalışmada TG ve VLDL düzeyleri obez çocuklarda yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda diyet ile

total kolesterol ve LDL' de düşme saptanırken büyümenin de normal seyrettiği gösterilmiştir. Yanlış beslenme alışkanlıklarına ve sedanter yaşam koşullarına bağlı olarak gelişen obeziteye paralel şekilde kan lipid parametrelerinde de olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir. Çocukluk döneminde oluşan bu tablo düzeltilmezse, obezite yaşamın ileriki yıllarına da taşınmakta ve buna bağlı sağlık sorunları giderek artmaktadır. Bu nedenle ulusal maliyet açısından obezitenin tedavisine göre çok daha ucuz mal olacak obeziteden koruyucu önlemlerin alınması için ilgili tüm birimlerin ortak bir strateji geliştirmesi en akılcı yol olarak görünmektedir. Yapılan pek çok çalışmada serum lipid düzeyleri üzerine egzersizin pozitif yönde düzenleyici etkisi bildirilmiş ve her yaş grubunda günlük orta derecede egzersiz (en azından 30 dakika hızlı yürüme) önerilmiştir. Yapılan egzersizler LDL kolesterolü düşürürken, HDL kolesterolü yükseltmektedir (63).

2.1.7.3.1. Total Kolesterol:

Kolesterol hücre zarında bulunan bir madde olup safra tuzları ve birçok hormonun yapımında kullanılır. Tüm canlı hücreler, kolesterol sentezi yapar ancak kan kolesterol düzeyi karaciğerde yapılan ve bağırsaktan emilen kolesterole bağlanır. Kan kolesterol düzeyi 140–150 mg' yi aşınca kardiyovasküler ve serebral hastalık riski ortaya çıkmakta, bu düzey 200 mg' yi aşınca risk yüksek oranlara ulaşmaktadır (34,59).

2.1.7.3.2. HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein):

HDL, % 50 protein, % 20 kolesterol, % 5 trigliserit ve % 25 oranında fosfolipid içerir. Karaciğer tarafından sentezlenen HDL, şilomikron ve VLDL' nin normal katabolizması sırasında açığa çıkan lipid ve apoproteinleri karaciğere taşır. HDL' nin

başlıca görevi, kolesterolün perifer dokulardan karaciğere taşınmasıdır. Bu nedenledir ki, ateroskerozdan korunmada etkili bir faktör olarak kabul görmektedir. Obezite, sigara, diyabet, renal yetmezlik gibi faktörler HDL düzeyini düşürürken, egzersiz HDL düzeyini yükseltmektedir (34).

2.1.7.3.3. LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein):

LDL, % 20 protein, % 50 kolesterol, % 5 trigliserit ve % 25 oranında fosfolipid içerir. LDL' nin görevi, kolesterolü karaciğerden perifer dokulara taşımak ve bu bölgede yeniden kolesterol sentezini düzenlemektedir. Dolaşımdaki kolesterolün yaklaşık % 70' ini taşır. Plazmada LDL konsantrasyonunun yükselmesi sonucu arteriyal plaklarda kolesterol depolanması olur ve ateroskleroza yol açar. Kolesterolün kanda başlıca taşıyıcısı LDL' dir. LDL' nin artması kronik kalp hastalığı riskini artırır. Egzersiz total kolesterolü, LDL' yi düşürmekte, HDL' yi yükseltmekte ve dolayısıyla HDL/LDL oranını arttırarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır (34).

2.1.7.3.4. VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein):

VLDL; % 5 protein, % 30 kolesterol, % 55 trigliserit ve % 10 oranında fosfolipid içerir. Karaciğerden sentezlenir, dolaşımdaki yağ asitleri veya karbonhidratlardan sentez edilen trigliseritleri içerir. VLDL' de önemli ölçüde kolesterol ve kolesterol esterleri de bulunur. Obezlerde glukoz kullanımının güç olması, karaciğerde VLDL sentezinin artmasına yol açabilir. Obezlerde fazla kilo alımı ile VLDL artışı ve beraberinde LDL oluşumunda artış olmaktadır. VLDL karaciğerde yapıldıktan sonra yağ dokusu ve kaslarda LDL kolesterole dönüşür. Artmış VLDL veya VLDL ve LDL düzeyleri, özellikle koroner arter hastalığı olanlarda çok sık görülen bir

durumdur. Bu kişiler kilo vermeye ve diyetle kolesterolden kaçınmaya orta derecede cevap verirler (34,62).

2.1.7.3.5. Trigliserit:

Trigliseritler 3 molekül yağ asidi ile gliserolden oluşan ester yapısında bir moleküldür. Karbonhidratlardan sentez edilen doğal yağ olup, yağ dokusunda depolanır. Kolesterol gibi suda çözünmez ve lipid protein kompleksleri biçiminde kolesterolle birlikte taşınır. Yüksek TG düzeyindeki azalmayı anlamlı derecede yavaşlatan, yaşam biçimine ilişkin etmenler, obezite, sigara içme ve hareketsizliktir. Bu nedenle yüksek TG düzeyi için yapılacak tedavinin birincil amacı, diyet ile kilo kontrolü ve egzersiz olmalıdır. Yapılan araştırmalarda TG düzeyleri, obez olanlarda normal kilolu olanlara kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur (34,62).

2.1.7.3.6. Lipoprotein a:

Karaciğerde sentezlenir. Majör lipid içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır; birincisi LDL' ye benzer, apo B 100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo a glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein a, plazminojen, faktör 7, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerlik göstermektedir. İnvitro çalışmalar lipoprotein a' nın aterogeneizde kolesterol alımı yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (34,62).

2.1.7.4. Metabolik Sendrom:

Çocukluk çağı obezitesi metabolik sendrom gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kilolu çocukların çoğunluğunda, tip 2 diyabet kanıtı olmaksızın insülin

direncinden köken alan önemli metabolik anormallikler vardır (64,65). Obezite ile diyabetes mellitus (DM) arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir. 1988’ de Reaven, obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsulinizm, hiperinsulinemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır. Sonraki yıllarda “Sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “Metabolik Kardiyovasküler Sendrom”, “Dismetabolik Sendrom” ve “Reaven Sendromu” gibi değişik isimlerle anılan bu sendromun tanı kriterleri erişkinler hastalar için ABD National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından yakın zamanda belirlenmiştir (66). Pediatrik metabolik sendromun en son fikir birliği Uluslararası Diyabet Federasyonu’ nun son konsensus toplantısında açıklanmış, artmış bel çevresine ek olarak, artmış trigliseritler, artmış kan basıncı, düşük HDL kolesterolü ve anormal glukoz toleransını içeren 4 anormallikten 2’ sinin bir arada olmasından oluşmaktadır (67). VKİ, çocuklar arasındaki metabolik sendrom riski için çok duyarlı bir belirteçtir (68). Yaş 13’ten 19’a kadar VKİ’ deki artışın boyutu ve insülin direncinin varlığı (VKİ’ den bağımsız), hipertansiyon ve hipertrigliseridemi dâhil metabolik sendromun bileşenlerinin prediktörleridir (69-71). Ayrıca bel çevresi de çocuklarda metabolik sendromu ön gördürmektedir (72).

2.1.7.5. Obezitenin Endokrin Fonksiyonlar Üzerine Etkisi:

Obez çocuk ve erişkinlerde endokrin sistem bozuklukları sıklıkla obeziteye ikincil olarak gelişmektedir. Ancak obezite bir takım endokrin hastalıkların ilk bulgusu

olarak da karşımıza çıkabilir. Obeziteden etkilenen başlıca endokrin sistemler aşağıdaki gibidir:

2.1.7.5.1. İnsülin Direnci:

İnsülin direnci, iskelet kası ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ile birlikte hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması durumu ile karakterizedir. Bunun sonucunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsulinemi oluşur. Glukozun insülin ile uyarılan karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç (İnsülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta önemli rol oynamaktadır (73). Obezitenin insülin direncine nasıl yol açtığına dair iki tanımlayıcı teori mevcuttur:

1. Teori: Adipoz doku aşırı derecede büyüdüğünde depo kapasitesini doygunluğa ulaştıran bir eşik değere ulaşılır. Bunun sonucunda, yağ dokusu daha fazla yağ biriktiremez. Bu evreye ulaşıldığında fazla yağ, karaciğer, pankreas veya kas gibi diğer organ ve dokularda birikmeye başlar. Bu organlarda lipid birikimi toksik olabilir ve lipotoksisite olarak bilinen bir fenomen olan insülin direncine neden olur.

2. Teori: Adipoz dokuda yağın aşırı birikimi adipokinlerin yapısını değiştirir. Adipokinlerden bazıları sadece adipoz dokuda değil, aynı zamanda karaciğer ve kaslar gibi metabolik olarak ilişkili diğer organlarda da insülin duyarlılığını değiştirir. Bu sitokinlere örnek olarak adiponektin, leptin, resistin, IL-6 ve TNF- α verilebilir. Bu yüzden adipoz dokunun, yağın depolanması için özelleşmiş bir organ olduğu kadar lokal ve sistemik olarak insülin duyarlılığını değiştirebilen hormonların sentez ve sekresyon yeteneğine sahip en büyük endokrin bez olduğu düşünülmektedir (74).

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkması ile ilişkili en olası adaylar arasında, serbest yağ asitleri (SYA), TNF- α ve leptin bulunmaktadır (75). İnsülin direnci ile ilişkili olan visseral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde de artış söz konusudur (76).

Obezitede ilk değişiklik, adipozitede triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşımda SYA' nın artmasının insülin direncini başlatabileceği düşünülmektedir (77). Adipoziteden lipoliz ile serbestleşen SYA moleküllerinin dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar (78). Bazal lipoliz hızı, yağ kitlesi arttıkça yükselir, ancak altta yatan mekanizma net olarak bilinmemektedir. Yüksek SYA düzeylerinin glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını oluşturabileceği düşünülmektedir (79).

Kasta SYA oksidasyonu ile oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Bunun sonucunda meydana gelen hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve böylece glukoz alımında sekonder bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe eder, glukoneogenezi uyarır ve glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine direnç gösterir. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Portal dolaşıma doğrudan salgılanan SYA,

doğrudan karaciğere gönderildiği için özellikle diyabetojenik olabilir. Bu visseral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklar gibi görünmektedir (73,78).

2.1.7.5.2. Büyüme Hormonu (GH):

Obezlerde, büyüme hormonu sekresyon hızının ve salınım sayısının obezite derecesi ile ters orantılı olduğu, endojen büyüme hormonu yarı ömrünün kısaldığı ve büyüme hormonu atılımının arttığı gösterilmiştir. Büyüme hormonu bağlayıcı protein (BHBP) düzeyleri artmış olup bu artışın obezitenin derecesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir. Obez çocuklarda GH uyarı testlerine ve GH salgılatıcı hormona (GHRH) yetersiz yanıt alınır. GH yanıtlarının azalmasının nedeni pitüiter GH rezervinin azalması, GHRH' a pitüiter duyarlılığın azalması ve periferal düzeylerde GH direnci olabilir (80).

2.1.7.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) :

Obez çocukların boyları genellikle yaşlarına göre uzundur. Fakat nihai boyları erken puberte ve hızlı kemik yaşı ilerlemesi nedeniyle kısa kalabilir. Obezlerde büyüme hormonu salınımı yetersiz olabilir ve kilo vermeyle büyüme hormonu salınım bozukluğu düzelir. Obezlerde IGF-1 seviyeleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Düşük büyüme hormonuna rağmen IGF-1' in normal veya yüksek düzeylerde bulunabilmesinin, aşırı beslenme ve hiperinsülineminin karaciğerde IGF-1 üretimini arttırması yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hiperinsulinemi dolayısıyla azalan IGFBP-1 düzeyleri IGF-1' in biyoyararlanımının artmasına da neden olur (29).

2.1.7.5.4. Adrenal Fonksiyonlar:

Obezlerde yağ dokusu fazlalığı nedeniyle kortizol yıkımı artmakta ve kortizol yıkımını kompanse etmek için ACTH uyarısı ile adrenal kortizol yapımı uyarılarak serum kortizolün normal seviyede tutulmaktadır. Kortizolün diurnal ritminde değişiklik olmamaktadır. Obezitede hipotalamus hipofiz-adrenal aksın uyarılması ile artan ACTH genellikle abdominal yağ birikimine, adrenal seks steroidlerinin (DHEA, testosteron) yapımının artmasına ve prematür adrenarja sebep olmaktadır. Tüm bu değişiklikler geri dönüşümlüdür. Obezlerde epinefrin ve norepinefrin düzeyleri normaldir (81).

2.1.7.5.5. Gonadal Fonksiyonlar:

Obezlerde seks hormonu bağlayıcı globülin azalır ve serbest seks steroidleri artar. Androjenlerin artımında hipotalamus-hipofiz-gonad ve adrenal aksın aktivasyon artışı yanında hiperinsülineminin ovaryum ve adrenal androjen yapımını uyarmasının da katkısı vardır. Ayrıca androjenlerin östrojene dönüşümü artmıştır. Artan seks steroidleri kemik yaşının ilerlemesine ve erken puberteye neden olabilir. Çoğu seks steroidleri adipositlerde konsantre olur ve kilo verme sırasında serum androstenodion ve östron düzeyleri geçici olarak yükselir. Morbit obez erkek çocuklarda lüteinize edici hormonun pulsatil salınımının bozulmasına bağlı olarak serbest ve total testosteron düzeyleri azalır. Bu değişiklikler kilo vermeye düzelir. Obez kızlarda erken menarş ve anormal over fonksiyonunun göstergesi olan klinik bulgular görülür (adet düzensizliği, hirsütizm, infertilite). Obez hirsütizimli kızlarda testosteron ve DHEA-S düzeyleri yüksek bulunur. Kız çocuklarda obeziteye en sık eşlik eden sendrom polikistik over sendromudur. Bu sendromun başlıca bulguları obezite, hirsütizm, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyondur (29).

2.1.7.5.6. Tiroid Fonksiyonları:

Obezitede tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bunun nedeninin periferal T4' ün T3' e dönüşümündeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. T3 düzeyindeki artışa hipofizer direnç vardır ve bazal TSH düzeyi genellikle normaldir. TRH' ye TSH yanıtı ise artmış, azalmış veya normal olabilir.

2.1.7.5.7. Paratiroid Fonksiyonları:

Obezitede serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal iken, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı, tübüler fosfor reabsorpsiyonu, glomerüler filtrasyon oranı düşmüştür. Serum alkalin fosfataz düzeyi, osteokalsin, PTH, kalsitonin, 1-25 hidroksi vitamin D3, idrarda hidroksiprolin/kreatinin oranı ve c-AMP glomerüler filtrasyon oranları artmıştır (81).

2.1.7.6. Ateroskleroz:

Ateroskleroz, müküler arterlerin yavaş seyirli progresif bir hastalığıdır. Obezite ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Obezite; hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnciyle birliktelik gösterir. Bedenin toplam yağ miktarından çok yağın vücut içerisindeki dağılımı daha çok önem taşımaktadır. Özellikle vücudun üst bölümlerinde toplanan yağ miktarının insülin direncine bağlı olarak riski daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (29).

2.1.7.7. Yağlı Karaciğer Hastalığı:

DSÖ' nün 2010 yılı verilerine göre beş yaş altı 43 milyon çocuk fazla kiloludur ve obezite prevalansının artışı ile çocukluk çağında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve alkolik olmayan steatohepatit her geçen gün daha büyük bir problem haline gelmektedir (82). ABD tabanlı, retrospektif bir otopsi çalışmasında, makroveziküler yağ içeren hepatosit tespit edilen yağlı karaciğer prevalansının %5' in üzerinde olduğu, 15 – 19 yaş arası yağlı karaciğer oranının %17,5 olduğu gösterilmiştir (83). Lipitler hepatosit içinde birikir. Lipitler barsak mukozasından emildikten sonra şilomikron olarak lenfatik dolaşıma geçip buradan da adipoz dokuya taşınır. Adipoz dokuda ihtiyaç halinde kullanılmak üzere trigliserit depolanır. İhtiyaç durumunda trigliseritler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asidi şeklinde dolaşıma verilir ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturmak üzere yıkılır ya da VLDL sentezinde kullanılarak kana verilir (84). Karaciğere gelen yağ asidinde artış, karaciğerde yağ asidi sentezinde artış, yağ asitlerinin beta oksidasyonunda azalma ve VLDL sentez veya salınımında bozulma, apoprotein sentezinde azalma, protein enerji malnütrisyonu benzeri nedenlerle karaciğerde yağlanma ortaya çıkar.

2.1.8. Obeziteden Korunma:

Obezite gelişmesinde önemli rol oynayan sebeplerden en başta geleni hatalı beslenmedir. Yüksek kalorili gıdaların alınması, hazır yemek, hızlı yemek, çok sık ya da çok seyrek yemek, gece yatmadan önce yemek hatalı beslenmeye örnekler olarak gösterilebilir. Obez çocukların beslenme öykülerinde bol miktarda şeker, şekerli, yağlı ve hazır gıda tükettikleri görülmektedir. Hatalı beslenmenin düzenlenmesi için yemek içeriğinin ve yemek yeme biçiminin düzeltilmesi gerekmektedir. Yemek içeriğinin

düzenlenmesi için şişmanlatıcı, karbonhidrat ve yağdan zengin gıdaların kısıtlanması, hazır yemeklerin yenmemesi, yemek aralarında kalori bakımından zengin "abur cubur" yiyeceklerin atıştırılmasının önlenmesi, taze meyve, sebze ve kuru baklagiller gibi posalı yiyeceklerin alınmasının sağlanması gerekmektedir. Yemek yeme biçiminin düzeltilmesi için hızlı yemek yemenin sık ve seyrek yemenin terk edilmesi ve gece yatmadan önce kalori bakımından yüksek yiyeceklerin alınmasının önüne geçilmesi gerekmektedir. Çocuklar büyüme evresinde oldukları için çok kısıtlı bir diyet almaları büyümeye engel olacağından mümkün değildir. Büyüme çağındaki çocuklar günlük alınan kalorinin ortalama % 12' sini büyüme için kullanırlar. Kısıtlı diyet verildiğinde en önce büyüme için kullanılan kaloriden tasarruf ederler. Verilecek besinlerin normal büyümeyi sağlayacak, yeterli kalori ve esansiyel besinleri içeren, protein, kalori ve yağ içeriği bakımından dengeli olmaları gereklidir. Ayrıca obezitenin önlenmesi için aktivitenin düzenlenmesi de gerekmektedir. Televizyon ve bilgisayar karşısında zaman geçirilmesinin önlenmesi, eğer bu sağlanamıyorsa geçirilen zamanın günde iki saat ile sınırlanması, çocuğun spor becerileri geliştiren planlı aktiviteler içinde yer alması, yaptığı egzersiz süresi ve şiddetini kendisinin ayarlaması önerilmektedir. Egzersizin şekil ve miktarından daha önemli olan bunun bir alışkanlık, yaşam biçimi haline getirilmesidir. Obezitede ancak, sağlıklı yaşam tarzı desteklenerek başarıya ulaşılabilir. Diyet ve egzersiz kombinasyonunun yalnızca diyet ile karşılaştırıldığında daha fazla kilo kaybı sağladığı tespit edilmiştir. Egzersiz kilo kaybının uzun süreli olmasına yardımcı olmaktadır.

Sonuç olarak yaşa uygun kalorili günlük diyetin uygulanması, tüketilen yiyeceklerin düzenli bir biçimde kaydedilmesi, haftalık kilo izlemi, yemekleri evde yemek ve bu sırada televizyon veya kitap okuma gibi dikkati başka yöne çeken

uyaranların bulunmaması, yemekler arası atıştırmanın kaldırılması, üç ana üç ara öğün alınması ve günlük aktivitenin düzenlenmesi gibi tedbirler alınarak obezite önlenabilir. Çocukluk çağı obezitesi korunma ve tedavi ilkeleri, sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam davranışlarını, sağlıklı davranış biçimleri ile değiştirmek prensibine dayanmalıdır. Korunmanın hedefi kilo verdirmek yerine normal büyüme özelliklerinin sürdürülmesi olmalıdır. Gelecekteki çocuk ve erişkin kronik hastalıklarından korunma küçük çocuklarda obezitenin ortaya çıkışını önlemeye bağlıdır (85). Bu pediatrik endokrinolog, pediatrist, aile hekimliği ve halk sağlığı ve çocuk psikiyatrisi uzmanlarının birincil hedefi olmalıdır.

2.1.9. Çocukluk Çağı Obezitesinde Tedavi Yöntemleri

Obezite yol açtığı çeşitli sağlık sorunları nedeniyle tedavi edilmesi zorunlu bir hastalıktır. Tedavi ekip çalışması gerektirir. Günümüzde bu tedavide yer alan ekip üyeleri; hekim, hemşire, diyetisyen, klinik psikolog, fizyoterapist ve hastanın ailesidir. Obezitenin hangi yöntem veya yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüş ayrılıkları olmasına rağmen obezite tedavisinde ana ilke, alınan enerji ile tüketilen enerjinin dengelenmesi ve bu dengenin o kişi için uygun vücut ağırlığını gösteren rakamlar çerçevesinde tutulmasıdır (76). Obezite tedavisinde kullanılan yöntemler arasında, diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi sayılabilir (86,87). Bu yöntemlerden diyet tedavisi, egzersiz tedavisi ve davranış değişikliği tedavisinin aynı anda kullanılması başarı oranını artırmaktadır (88).
 Diyet Tedavisi: Beslenme düzenlenirken kalorisi çok kısıtlanmış diyetlerin tercih edilmesi doğru değildir. Hastanın alması gereken kalori miktarı boy ve yaşına göre düzenlenmiş kalori cetvellerinden hesaplanmalıdır. Obez çocuklarda uygulanan diyet

büyüme ve gelişmeyi sağlayacak miktarda enerji ve protein içermeli ve beslenme bozukluklarına neden olmamalıdır (89). Obezite diyetinde 1–3 yaş arası çocuklarda yağ %30–40, protein %5–20, karbonhidrat %45–65, 4–18 yaş arası çocuklarda yağ %25–35, protein %10–30, karbonhidrat %45–65 oranında olmalıdır (90).

Egzersiz: Kilo kaybının kalıcı olabilmesi veya kilo alımının engellenmesi için düzenli fizik aktivite tedavi programında önemli bir yere sahiptir. Günde 30 ila 60 dakika düzenli egzersiz önerilmektedir. Ayrıca egzersiz obez çocuklarda olduğu kadar normal kilolu çocuklara da önerilmektedir. Genellikle kapsamlı bir egzersiz programından ziyade ev dışı aktivitelere yönlendirilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir. Çocuğun doğal aktivitesine izin verilmeli, çocuğun aktiviteden zevk almasının sağlanması ve grup oyunlarına katılmasının teşvik edilmesi obezite ile savaşta önemli bir yer tutmaktadır (29).

Davranış tedavisi: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün obezite konusu ile ilgili önerilerinde, obezite tedavisinde birinci ve en önemli adımın yaşam tarzı değişikliği olduğu vurgulanmaktadır. Obez bireylerde beslenme alışkanlıkları değiştirilmelidir. Öncelikle gıda alımı yavaşlatılmalıdır. Yeme işlemini tetikleyici olaylardan ayırmak (televizyon veya radyo olmayan bir odada yemek gibi) gerekir. Enerjiden zengin gıdalar diyetten ayıklanmalıdır. Obez birey yorgun, sıkılmış ve stres altındayken yeme dürtülerini kontrol etmelidir. Davranış değişikliği tedavisi, terapist ve uygulanan bireye göre farklılıklar gösterse de tedavi planı genellikle kendi kendini gözlemlene, uyarıcı kontrolü, alternatif davranış geliştirme, pekiştirme, kendi kendini ödüllendirme, kognitif yapılanma ve sosyal destek olmak üzere beş basamaktan oluşmaktadır. Kendi kendini gözlemlene tedavinin temelidir ve kişinin obeziteye neden olan ve değiştirilmesi gereken hatalı davranışlarının farkına varması sağlanmış olur (91).

İlaç Tedavisi: Obezitede farmakolojik tedavinin kullanımı ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinler üzerinde yapılmış, ancak morbit obezite bulguları olan ve tüm standart tedavilere yanıt vermeyen çocuk ve adölesanlarda denenmesi öngörülmüştür.

Fentermin, mazindol, dietil propiyon anoreksijenik nörotransmitter olan norepinefrini arttırarak etki gösterirler. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada adölesanlara 8–21 hafta arasında bu ajanlar verilmiş, plasebo alan gruba göre daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir. Uzun dönemli takiplerde hiçbir hastada anoreksi gözlenmemiştir. Sibutramin, norepinefrin, dopamin ve serotonin geri alımını inhibe eden bir ilaçtır. Randomize kontrollü bir çalışmada ilk altı ayda plasebo grubuna göre obez hastalarda daha anlamlı kilo kaybı olmuş, ancak ikinci altı ayda hastaların %40'ında yan etkileri nedeniyle doz azaltılmış ya da ilaç kesilmiştir (92).

Orlistat, pankreatik lipazı inhibe eden bir ilaçtır. Bağırsaktan yağ emilimini %30 oranında azaltır. Serum total kolesterol ve LDL düzeylerini de düşürür. Glukoz toleransı bozulmuş yetişkinlerde tip 2 DM riskini azaltır. ABD'de 12 yaşından büyük çocuklarda orlistatın kullanıma FDA onayı mevcuttur (92). Metformin karaciğerde glukoz tutulumunu arttırırken, glukoz üretimini inhibe ederek etki gösterir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci olan obez çocuklarda kullanıldığında başarılı sonuçlar alınmıştır. Metforminin majör avantajları besin alımını azaltması, kilo kaybına yol açması, yağ depolarını azaltması, lipid profilinde iyileşme sağlaması ve glukoz toleransı bozulan yetişkinlerde tip 2 DM oluşumunu azaltmasıdır. İlacın yan etkileri bulantı, kusma, ishal, vitamin B12 eksikliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve laktik asidozdur (93). Efedrin ve kafein termogenezi arttırarak enerji tüketimini arttırırlar (92).

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi, çocuk ve adölesanlarda obezitenin tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı, morbit obez semptomlarının olduğu seçilmiş

hastalarda son seçenek olarak düşünülebilir. Adölesan ve çocuklara ait çok az cerrahi tedavi deneyimi mevcut olup, klinisyenler bu operasyonların kullanımını rutin olarak önermezler (94).

2.2. Tiroid:

2.2.1 Tiroid Bezi:

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki tarafta yer alan ve erişkinde 15-20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezi Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynar. Tiroid salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (95).

2.2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi:

Tiroid bezi kahverengimsi-kırmızı renkli, damar bakımından çok zengin bir iç salgı bezidir. Trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. İstmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Sıklıkla orta hattın hemen sol yanında istmustan hyoid kemiğe doğru uzanan bir lob (lobus piramidalis) mevcuttur. İstmus 1,2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde, trakeanın ön yüzünde birinci ve ikinci halkaları arasında yer alır. Her iki lobun tepesi tiroid kıkırdağının üst sınırına, tabanı 4. ve 5. trakea halkaları hizasına kadar uzanır. Lateral loblar 3-4 cm uzunluğunda olup kalınlığı ve genişliği 2-2,5 cm'dir. Normal bir erişkinde tiroidin tümünün uzunluğu 3-4 cm, genişliği 6-7 cm'dir. On iki haftalık fetusta tiroidin ağırlığı 80 mg, yenidoğanda 1 gr, erişkinde ise 15-20 gr 'dir. Tiroid bezi "capsula fibrosa" adı verilen bağ dokusu ile

çevrilidir. Bu kapsül bezin parankimasına uzantılar göndererek bezi loblara ve lobüllere ayırır. Bu kapsülün dışında bulunan “fascia servicalis profunda” nın “lamina pretrakealis” i krikoid ve tiroid kıkırdağının “linea obliqua” sına tutunarak sonlanır. Bu nedenle tiroid yutma işlemi sırasında larinks ile birlikte hareket eder. Fibröz kapsül ile lamina pretrakealis arasında tiroidin damarları seyreder. Yan lobların arka yüzlerinde ise bu iki fasya arasında paratiroid bezler yer alır (96).

2.2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi:

Tiroid parankim dokusu stroma içine yerleşmiş embriyolojik kökeni farklı 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. Bu hücreler:

1. Follikül hücreleri: Tiroid hormon sentezinden sorumlu olup hücrelerin en büyük yüzdesini oluşturur.
2. Parafolliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salımından sorumludur. Follikül epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yer alırlar. Follikül hücresinden farkı, follikül lümenine sınırı olmaması ve mitekondri yönünden zengin olmasıdır.
3. Ultimobrankial cisim artıklarından oluşan, görevini yitirmiş epitel hücreleridir (96).

Tiroidin fonksiyonel birimleri, jelatine benzeyen bir madde olan kolloid ile dolu, 15-500 µm çapındaki küresel folliküllerdir (97). Follikülün, kolloid içeren lümeni tek sıralı küboid epitel ile çevrili olup, yapısal olarak tiroid bezi tek bir arter ile beslenen 20-40 follikül içeren lobüllerden oluşur. Follikül hücreleri TSH uyarısına bağlı olarak skuamöz veya kolumnar görünüm kazanabilir. Bu değişikliklere rağmen folliküllerin genel ortalamasında epitel hücreleri yassı ise tiroid hipoaktif kabul edilir. Buna karşın tiroid uyarıcı ilaç verildiğinde follikül epitel hücrelerinin yüksekliğinde belirgin artış

gözlenir. Bu değişiklikler, hücrelerin aktivitelerinin işareti olup follüküllerin büyümesi ve kolloid miktarında azalma ile birlikte gerçekleşir (98).

2.2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi:

2.2.1.3.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması:

Tiroid bezinin esas fonksiyonu T4 ve T3 sentezlemektir. İyot, tiroid follükül hücrelerine inorganik iyodür iyonu (I⁻) olarak alınır ve daha sonra bir dizi metabolik basamaktan geçerek tiroid hormonlarının yapımı gerçekleşir. Tiroid hormon yapımı ve salınımını sağlayan metabolik basamaklar şunlardır:

İyodürün aktif olarak tiroid tarafından tutulumu ve oksidasyonu

- a. Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyon)
- b. Tiroglobulin içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MİT, diiyodotirozin-DİT) birleşerek iyodotironinleri (triiyodotironin-T3, tetraiyyodotironin-T4) oluşturması.
- c. Tiroglobulin proteolizi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma verilmesi
- d. Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyodun yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılması
- e. Deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü.

2.2.1.3.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması:

Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkilerinin büyük bir kısmı, hücre çekirdeği içindeki reseptörler aracılığı ile meydana gelen genomik etkilerdir. Diğer bazı etkilerini mitekondriler içindeki reseptörler aracılığı ile yaparlar (97). Tiroid

hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlamaktır. Bu nedenle, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddeler büyük miktarlarda sentezlenir. Bütün bunların net sonucu, bütün vücutta işlevsel aktivitedeki genel artıştır (95).

T4' ün hücre içinde T3' e dönüşümü: Genlere etki ederek transkripsiyonu artırmadan önce, tiroksinlerin tamamına yakını bir iyodür iyonunu kaybederek T3' e dönüşür. Hücre içi tiroid hormon reseptörlerinin (THR) T3' e afinitesi oldukça yüksektir. Sonuç olarak, reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin %90'ından fazlası T3' tür (95).

Tiroid hormonlarının etki süreleri: Tiroid hormonlarının yavaş başlayıp uzun süren etkiye sahiptir. İnsana büyük miktarda T4 enjeksiyonundan sonra, metabolizma hızında 2-3 gün kadar hiçbir değişiklik gözlenemez ve bu nedenle, T4 aktivitesi başlamadan önce uzun bir latent döneminin varlığını gösterir. Aktivite bir kere başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır. Bundan sonra, yaklaşık 15 günlük bir yarılanma ömrü ile azalır. T4 aktivitesinin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam eder. T3'ün etkileri, T4'ünkilerden yaklaşık 4 kat daha hızlı oluşur. Latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek hücresel aktivite 2-3 gün içinde oluşur. Bu hormonların, plazma ve hücre içi proteinlere bağlanması ve sonra yavaş serbestlenmeleri, etkilerinin geç başlamasını ve uzun etki sürelerine sahip olmalarını sağlar. Bununla birlikte latent döneminin bir nedeni de, bu hormonların hücrelerdeki etkilerini oluşturma biçiminden kaynaklanır (95).

2.2.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri:

Hücrel metabolizmaya etkileri: Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığında, bazal metabolizma hızı normalin %60-100' ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eş zamanlı olarak protein katabolizma hızını da artırır. Gençlerde büyüme hızı büyük oranda artış gösterir.

Tiroid hormonunun somatik ve mental gelişme üzerine etkileri: Somatik ve mental gelişimin yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için tiroid hormon salgısının normal düzeyde olması gerekir. Tiroid hormonu bulunmadığı takdirde büyüme hormonunun etkinliği azalır ve büyüme hızı büyük oranda azalır. Bu etkileşme, tiroid hormonlarının hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörü yapımını artırmasına bağlı olabilir. Hipertiroidili bireylerde çocuğun erken yaşlarda daha uzun boylu olmasına yol açan, aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak, kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken kapandığından, büyüme süresi ve ulaşabileceği nihai boy aslında azalmıştır (95,97). Tiroid hormonları fetusun gelişmesi için de çok önemlidir. Tiroid hormonunun eksikliğinde özellikle fetal sinir sistemi ve iskelet sisteminin gelişimi bozulur. Annenin tiroid hormonları plasentayı, fetusun gereksinimine yetecek düzeyde aşamaz. Bu nedenle fetus, kendi tiroidinin sentezlediği hormona önemli ölçüde bağımlıdır. İntrauterin dönemde ve bebeklikte gelişen hipotiroidizm mental retardasyon ve cüceliğin eşlik ettiği kretenizme yol açar. Tiroid hormon eksikliği çocuklarda daha sonra gelişirse mental retardasyon daha az belirgin olur ve hastalığın ana belirtisi boy büyümesi bozukluğu olur (97).

Oksijen tüketimi ve ısı oluşumuna etkileri: Tiroid hormonları dokuların oksijen tüketimini artırır, buna kolinerjik etki denir. Bu etkileri birkaç saatlik veya günlük bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar ve bu süre T3 ile daha kısadır. Kolinerjik etki, tiroid hormonları tarafından membrandaki Na⁺K⁺-ATPaz' in stimülasyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir. Tiroid hormonlarının myokardı stimüle etmesi, kolinerjik etkinin %30-40'ından sorumludur. Mitekondriler üzerindeki etkisi de kolinerjik etkiye katkıda bulunur. Kolinerjik etkinin klinik göstergesi bazal metabolizma hızıdır ve aşırı miktarlardaki tiroid hormonu bazal metabolizma hızını bazen normalin %60-100' üne kadar artırabilir. Bu etkiye bağlı tipik belirtiler aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır (95,97).

Protein metabolizması: Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıklarında protein sentezini artırır. Fakat yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizm olgularında protein sentezini inhibe ederler ve protein katabolizmasını artırır. Protein sentezinde artma kısmen enzimlerin sentezinde artma şeklinde kendini gösterir (97).

Karbonhidrat metabolizması: Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bu etkiyi genellikle, başta insülin ve katekolaminler olmak üzere, diğer hormonların karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini modifiye etmek suretiyle, dolaylı olarak yaparlar. Fizyolojik dozda, insülinin etkinliğini potansiyalize ederek glukozun hücreler tarafından hızla tutulmasını (glukoz utilizasyonu) ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Fakat yüksek dozlarda verildiklerinde veya hipertiroidizmde katekolaminlerin ve glukagonun etkisini artırır, böylece glikojenolizi ve glukoneojenezi uyarır ve hiperglisemi oluştururlar. Tiroid hormonları glukozun bağırsaktan absorpsiyon hızını ve onun yağ dokusu ve kaslar tarafından alım hızını artırır. Yüksek dozlarda insülin yıkımını ve diyabetlilerde insülin

gereksinimini artırır. Hipertiroidizmlı hastalarda insüline duyarlılık genellikle azalır, hipotiroidizmde ise duyarlılık artar (95,97).

Yağ metabolizması: Tiroid hormonlarının etkisiyle yağ metabolizması hemen her yönüyle artar. Özellikle lipitlerin hızla yağ dokusundan metabolize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini de artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır. Buna karşın tiroid hormonları plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerini azaltır. Tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve karaciğerde aşırı yağ depolanmasına yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki artış genellikle ileri derecede aterosklerozla ilişkilidir.

Tiroid hormonları karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini artırır, fakat sentezlenen kolesterolün safraya salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve safra asitlerine dönüşümünü hızlandırması ile plazma kolesterol düzeyinde azalmaya neden olur. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerini artırması, bunun da LDL'lerin karaciğer tarafından plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün safraya salgılanmasıdır. Böylece tiroid hormon fazlalığı belirgin hipokolesterolemi oluşturur (95,97).

Kalp-damar sistemine üzerine etkileri: Tiroid hormonları kalpte β 1-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda myokard hücresinde α myozin ağır zincirinin ve Ca^{+2} -ATPaz'ın ekspresyonunu artırır (97).

Dokularda metabolizmanın artışı, oksijenin normalden daha fazla kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin daha fazla miktarda serbestleşmesine yol açar. Bu etkiler, birçok dokuda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı gereksiniminin artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının hızı ve buna bağlı olarak kalp debisi artar. Tiroid hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Kalp hızı, klinisyenler için bir hastada tiroid hormonunun aşırı olup olmadığını saptamada kullandıkları duyarlı bir fiziksel bulgudur.

Tiroid hormon yapımında artış nedeniyle enzimatik aktivitenin artması, tiroid hormonları hafifçe yüksek olduğunda bile kardiyak kontraktiletiyi belirgin şekilde artırır. Bununla birlikte, tiroid hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein katabolizması bağlı kalp kasının gücü baskılanır (95). Hipertiroidizm olgularında veya aşırı doz tiroid hormonu verilenlerde hiperdinamik kalp sendromu oluşur. Kalbin metabolizması, oksijen tüketimi, kontraktilesi, atış hızı, atış hacmi ve debisi artmıştır. Atrial fibrilasyon eğilimi artar, ektojik vurular olabilir (97).

Hipertiroidizmde α adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında belirgin bir artış olmaz ve ortalama arteryel basınç değişmez. Fakat bazı olgularda kalp debisinin artışına bağlı hipertansiyon oluşabilir. Öte yandan, hipertiroidizmde sistolik basıncın 10-15 mmHg artması ve diyastolik basıncın ise benzer düşmesiyle nabız basıncı sıklıkla artar (95,97).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: İştah artışına ek olarak, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de mide-barsak motilitesini artırır. Bu nedenle, hipertiroidizmde ishal gözlenirken, hipotiroidizm kabızlığa yol açabilir (95).

Diğer endokrin bezler üzerine etkisi: Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır, ancak aynı zamanda da dokuların hormonlara

gereksinimini artırır. Tiroid hormonları kemiklerin hem yapımını hem de rezorpsiyonunu artırır ve kemik yapım yıkımını hızlandırır. Buna bağlı olarak paratiroid hormon gereksinimini artırır. Bu nedenle hipertiroidizmde bazen hiperkalsemi ve osteoporoz eğilimi ortaya çıkar. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu da, ön hipofizden feed back mekanizmayla ACTH yapımında artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artmasına yol açar (95,97).

2.2.2. Tiroid Fonksiyon Testleri:

TSH: Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamağı TSH ölçümü oluşturur. Günümüzde yeni teknikler ile yüksek duyarlılıkta TSH ölçümü yapılabilmektedir (98). Serum TSH düzeyleri primer hipotiroidinin son derece sensitif bir göstergesidir. Normal sınırların altındaki TSH' nin tam supresyonunu ölçebilen 3. kuşak assaylar (kemiluminesan assaylar) standart hale gelmiştir (99). TSH özellikle akşam ile gece arasındaki periyotta en yüksek değerine ulaşır. TSH' nin diüurnal varyasyonu hafif primer hipotiroidizmli olgularda korunurken, santral hipotiroidizm, açlık ve nontiroidal hastalık durumlarında gözlenmez. Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Bu ters ilişkinin korunmadığı durumlarda (tiroid hormonları azalırken, TSH artmaz ise) santral hipotiroidizm, ilaç alımının yanı sıra TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı düşünülmelidir (98).

Total T4 ve Total T3: Serum total T4 ve total T3 düzeyleri hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde ise yükselir. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 ve total T3

düzeylerindeki yükseklik ve düşüklükler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler ile ilgilidir. Gebelik veya östrojen içeren ilaçların kullanılması ve daha nadir olarak herediter TBG artışı TBG düzeyini yükselterek total T4 düzeyini artırır.

Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler olabilir. T3/T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyot eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4' e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4' e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır (98).

Serbest Tiroid Hormonları (sT3, sT4): Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan serbest tiroid hormonları olduğundan, değerlendirmede sT4 ve sT3 ölçümleri en önemli parametre kabul edilir. Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG' deki değişikliklerden etkilenmez (98).

Tiroglobulin (TG): TG' nin normalde çok az bir miktarı dolaşıma kaçar ve serumda ölçülebilir. TSH stimülasyonu ile düzeyleri artarken, supresyonu ile azalır (99). Hipertiroidizm, enflamasyon, travma (ince iğne aspirasyonu, cerrahi gibi), diferansiye tiroid kanserleri, endemik guatr ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum TG düzeyi artar. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda (tiroid aplazisi veya hipoplazisi), supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve TG sentez bozukluklarında ise TG düzeyi düşüktür. Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda rezidüel doku varlığını veya rekürensi göstermede iyi bir yöntemdir (98).

Tiroid Otoantikoları: Anti-tiroglobulin (anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. Graves hastalığı

tiroid otoantikörlerinin yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikör pozitifliği görülebilir (95,100).

TSH reseptör antikörleri (anti-TSHr) stimülan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Laboratuvarlarda en sık kullanılan ölçüm metodu (radioreceptor assay) ile TSH reseptörlerine bağlanma ölçülmekte olup bu metot stimülan ve blokan antikörleri ayıramaz. Stimülan ve blokan antikörlerin ölçümü ise dokudaki cAMP üretimini ölçmeye dayanan bir metot olan bioassay ile yapılır. Anti-TSHr' leri özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Graves hastalığı tanısını desteklemek için kullanılır (101).

Tiroid Ultrasonografisi (USG): Tiroid USG' si ile tiroid bezinin lokalizasyonu, boyutu ve şekli belirlenebilir ve solid veya kistik özellikteki nodüller değerlendirilebilir. USG, başta ektoptik bez olmak üzere tiroid disgenezisini değerlendirmede radyonüklid tetkikler kadar güvenilir değildir. Otoimmün tiroiditi olan çocuklarda, USG ile dağınık hipoekojenite değerlendirilebilir (99).

Radyonüklid Tetkikler: Tiroid fonksiyon testlerindeki ilerleme nedeniyle radyonüklid tetkiklerin kullanımı azaldı. Radyoaktif izotop ^{123}I ile iyot yakalama veya tiroidin konsantrasyon mekanizmaları değerlendirilebilir. Teknesyum ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) çocuklarda özellikle tercih edilen bir radyoizotoptur, çünkü iyottan farklı olarak, tiroid tarafından yakalanır, ancak organifiye edilmez ve yarı ömrü sadece 6 saattir. Tiroid agenezisi şüphesinde, ektoptik tiroid dokusunu araştırmada veya sıcak tiroid nodülü şüphesinde, tiroid sintigrafisi ile değerlendirme gerekebilir. Bu tetkikler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat ile yapılmalıdır, çünkü daha düşük radyasyon teması ve yüksek kalitede sintigrafi avantajı vardır (99).

2.2.3. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit):

Tiroidit terimi, foliküler hasar olsun veya olmasın, “intratiroidal lenfositik infiltrasyon” un bir kanıtı olarak kabul edilir (102). Kronik OT’ lerin iki formu vardır. Tiroid volümünün arttığı guatröz form ve tiroid dokusunda atrofinin izlendiği atrofik formdur. Guatr ile beraber izlenen form daha sık gözlenir (103). HT genellikle her iki tipi birden tanımlamakta kullanılmakla birlikte bazı otörler sadece guatröz tipi bu başlık altında incelemektedir. Her iki tipte de tiroid otoantikorlarının varlığı ve değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu söz konusudur.

Hashimoto hastalığı klinik evresine göre 4 alt grupta toplanmıştır (104):

1. Subklinik OT: Hastalığın erken dönemi olup, otoantikorlar pozitifdir, tiroid bezi genellikle normaldir ve guatr yoktur. Serum sT4, sT3 ve TSH düzeyleri normaldir.
2. Kronik OT: Hastalığın hafif şiddette olduğu dönemdir, antikorlar pozitifdir, hafif veya orta derecede guatr vardır. Klinik ötiroid, hipotiroid veya tirotoksik olabilir.
3. Klasik Hashimoto hastalığı: Hastalığın ileri evresidir. Antikorlar yüksek titrede pozitifdir, tiroid bezi büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya tirotoksikozda olabilir.
4. Atrofik tiroidit: Hastalığın son evresidir, antikorlardaki pozitiflik devam etmektedir. Tiroid bezi atrofiktir ve klinik hipotiroidiktir.

OT’ de ailesel vakalar sık görülür. Hastalığın, etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde görülme sıklığı %25 kadar yüksek olabilir. Yapılan çalışmalarda atrofik tiroidit ile HLA-DR3, guatröz tiroidit ile HLA-DR4 ve DR5 haplotiplerinin ilişkisi gösterilmiştir (102). Çevresel faktörler ile ilgili olarak, yüksek iyot alımı, selenyum eksikliği, tütün dumanı gibi kirleticiler, kronik hepatit C gibi bulaşıcı hastalıklar ve belli bazı ilaçlar (lityum, amiodaron gibi) OT gelişiminden sorumlu

tutulmaktadır (105). HT çocuk ve adölesanlarda tiroid hastalığının, edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedenidir (101). Kronik OT' nin çocukluk prevalansı ergenlik döneminin başlarından ortalarına kadar olan dönemde en yüksek olup kadınlarda 2:1 oranında daha yüksek olduğu tespit edilmiş (106), erişkinlerde ise bu oran 9/1 saptanmıştır (107). 4 yaşın altında nadiren görülmektedir, ancak bebeklik döneminde bile bildirilen vakalar vardır (108). Adölesan dönemindeki guatrların %40' ını kronik OT oluşturmaktadır (109).

Başlangıç öyküsünde enerji seviyesi, uyku düzeni, adet düzeni, soğuk intoleransı ve okul performansı sorgulanmalıdır. Tiroid palpasyonuna ilaveten, ekstra oküler göz hareketleri, sıvı durumu ve derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi fiziksel muayenede önemli unsurlardır. OT, bir otoimmün poliglandüler sendromun başlangıcı olabilir ve tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi eşlik etmesi muhtemel otoimmün hastalıklar tıbbi özgeçmişinde özellikle değerlendirilmelidir.

Büyüme ve pubertal gelişim bozulabilir. Büyüme yetersizliğinin diğer endokrin nedenlerine benzer şekilde, kilo artışından daha ziyade boy büyümesi daha çok etkilenir ve kemik yaşı gecikmiştir (110). Kemik yaşında gecikmenin fazla olması hipotiroidinin uzun süreli olduğunun göstergesidir. Adölesanlar tipik olarak puberteye geç girer, ancak daha küçük çocuklarda erkeklerde makroorşidi, kızlarda ise meme gelişimi ve galaktore ve/veya vajinal kanama ile kendini gösteren psödopuberte prekoks gözlenebilir. Galaktore, TRH uyarısına bağlı prolaktin sekresyonundaki artışın bir sonucudur. Daha küçük çocuklarda gözlenen erken pubertenin, yükselmiş TSH' nin folikül stimulan hormon (FSH) reseptörlerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülür (97,111).

Deride miksödematöz değişiklikler, konstipasyon, soğuk intoleransı, azalmış enerji ve artmış uyku gereksinimi sinsi olarak gelişir. Şaşırtıcı olarak, ağır hipotiroidili çocuklarda bile okul performansı fazla etkilenmez. Uzun süren hipotiroididen sonra hastalarda suprasellar genişleme ile birlikte hipofiz bezinde hiperplastik büyüme oluşabilir ve bazı çocuklarda baş ağrısı ve görme problemleri ortaya çıkar. Bu durumun tirotrop hiperplazisi sonucunda geliştiği düşünülür ve bir hipofiz tümörü ile karıştırılabilir. Bu değişikliklerin tümü yeterli T4 tedavisi ile normale döner, ancak uzun süreli hipotiroidisi olan çocuklarda büyümeyi yakalama tam olarak gerçekleşmeyebilir (111).

HT' li hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Özellikle büyük çocuklarda ve adolesanlarda, HT hastalarının en sık hekime başvuru nedeni asemptomatik guatrdir (112). Hastalar, genellikle TSH düzeyleri normal veya hafif bir artış olması ile birlikte tiroid fonksiyonunun korunduğu başlangıç evresinde tespit edilir. Bu aşamada, tiroid hastalığının semptom ve bulguları genellikle yoktur, ancak tiroid fonksiyonunun bozulması muhtemel olduğundan, hipotiroidizmin büyüme ve metabolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerini önlemek için tiroid disfonksiyonunun erken teşhis edilmesi gerekir (112). Başlangıçta ötiroid olan çoğu çocuk ötiroid kalabilmekle beraber, hastaların bir kısmında hastalık ilerledikçe önce subklinik, ardından klinik hipotiroidi gelişir. Yıllar içinde subklinik hipotiroidisi olan çocukların yaklaşık yarısı ötiroid olurken, diğer yarısında belirgin hipotiroidi gelişir (111). Belirgin biyokimyasal bozukluk varlığında bile, hipotiroidizmin semptomlarının fark edilmesi zor olabilir. Subklinik hipotiroidizmden (normal sT4, fakat artmış TSH) aşikâr hipotiroidizme ilerleme, her yıl yaklaşık %4,3 oranında gerçekleşir (112). Sonunda tiroid atrofisi ve

miksödem gelişebilir. Hastalık genç kadınlarda sıklıkla guatröz miksödeme neden olur. Guatröz hipotiroidizimli hastaların bazen tiroid atrofisine ilerledikleri gözlenmiştir (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

Üniversite hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Gastroenterolojisi ve Sağlıklı Çocuk İzlemi polikliniklerine 01.04.2013 ile 01.08.2013 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından gönüllü olan, 190 adet VKİ persentili 85' in üzerinde olan fazla kilolu ya da obez çocuk ile 99 adet VKİ persentili normal sınırlarda olan çocuğun yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı ve arteriyel tansiyonu ile bel, kol, kalça çevresi, triseps yağ kalınlığı ölçüldü. Bu veriler ışığında hastaların ve kontrol grubu çocukların ağırlık sds' si, boya göre ağırlık yüzdesi, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi persentili hesaplandı. Ayrıca hastalardan, hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık kan şekeri, ürik asit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, AST, ALT, TSH, sT3, sT4, tiroglobulin, ATG, ATPO, insülin, ACTH, kortizol, IGF-1, IGFBP-3 ve idrarda iyot tetkikleri yapıldı ve HOMA-IR hesaplandı. Hastanemizde görevli bir radyoloji uzmanı tarafından hastalar ve sağlıklı kontrol grubu çocukların tüm batın ve tiroid ultrasonografileri yapıldı ve bulguları not edildi.

Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümünde, çocuk dik pozisyonda oturur ve kolu yanda rahat iken sol kolun orta noktası kol dirsekten 90⁰ fleksiyonda iken akromiyonun lateral ucu ve olekranon arasında ölçülen uzaklığın yarısı olacak şekilde işaretlendi. Kolun arkasında triseps üzerindeki deri ve derialtı yağ dokusu işaretlenen orta hattan 1 cm yukarıdan, başparmak ve işaret parmağı arasında tutulup Holtan marka kaliper (Holtan LTD, Crymych U.K.) ile ölçüldü.



Şekil 1: Kaliper ile triseps cilt altı yağ kalınlığının ölçümü



Şekil 2: Holtan marka kaliper

Aynı işlem üç kez tekrarlandıktan sonra ortalaması ölçüm değeri olarak not edildi. Kol çevresi ölçümünde de cilt deri kıvrım kalınlığını ölçmek için işaretlenen noktadan kolu uzun aksına dik olacak şekilde çevresinin ölçümü mezür ile sararak yapıldı. İşlemden önce esnemeyen metre kullanıldı ve aynı işlem üç kez tekrarlandıktan sonra ortalamaları ölçüm değeri olarak not edildi. Bel çevresi ölçümü, çocuk ayakta, karnı rahat, kollar yanda ve ayaklar birleşik durumda iken ekspirasyonun hemen sonunda, esnemeyen metre ile ilyak krest ve kosta arasındaki en ince bölgeye, umblikusun hemen üzerine sarıldı. Aynı işlem üç kez tekrarlandı ve ortalama değer ölçüm değeri olarak not edildi. Kalça çevresinde de, bel çevresi ölçümü ile aynı pozisyonda, basenin en kalın

olduğu yerden esnemeyen metre sarılarak ölçüm yapıldı. Aynı işlem üç kez tekrarlandı ve ortalama değer ölçüm değeri olarak not edildi.



Şekil 3: Bel ve kalça çevrelerinin ölçüm yerleri

Hastaların tümünde akantozis nigrigans varlığı araştırmacılar tarafından fizik muayenede değerlendirildi.

Hastaların arteryel kan basınçları ERKA marka tansiyon ölçüm aleti ile araştırmacılar tarafından uygun manşon seçilerek hastalar yirmi dakika oturtulup dinlendirildikten sonra uygun ölçüm tekniği ile üç ardışık ölçüm sonrası ortalamaları hesaplanarak not edildi.

Hastalarda, daha önce Çocuk Genetik Uzmanı ya da Çocuk Endokrinolojisi uzmanı tarafından tanı almış olmaları ya da başvuru anında fenotipik ve klinik olarak bir sendromun bileşenlerine sahip olmaları durumunda Çocuk Endokrinolojisi uzmanına konsülte edilerek genetik anomali varlığına karar verildi.

Hastaların VKİ' leri, kilogram cinsinden ağırlıklarının, metre kare cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile elde edildi. VKİ' ye göre >97 persentil olanlar morbit obez, >95 persentil olanlar obez ve >85 persentil olanlar fazla kilolu kabul edildi.

Hastaların ve kontrol grubunun ağırlık, boy, VKİ, bel çevresi, kol çevresi ve triseps cilt altı yağ dokusu kalınlığı persentillerinin değerlendirilmesinde Öztürk ve ark. (116) çalışması kullanıldı.

Hastaların insülin direnci Keskin ve ark. (117) çalışması baz alınarak değerlendirildi. Metabolik sendrom değerlendirmesi de NHANES kriterlerine uygun şekilde yapıldı.

Tablo 1: NHANES, Metabolik sendrom kriterleri

Yaş Grubu	Bel Çevresi	Trigliserid	HDL	Kan Basıncı	Glikoz
6-10 Y	>90persent	Aile öyküsü var ise araştır			
10-16 Y	>90persent	≥ 150mg/dl	< 40mg/dl	SKB≥ 130 DKB≥ 85	AKŞ≥100 /T2DM
≥16 Y	≥94cm♂ ≥ 80 cm♀	≥ 150mg/dl	<40mg/dl♂ <50 mg/dl♀	SKB≥130 DKB>85 /HT* tedavisi alanlar	AKŞ≥100 / T2DM
Bel çevresi (santral obesite) + diğer 4 faktörden 2'si					

*HT: Hipertansiyon

Hastaların biyokimya testleri hastanemiz laboratuvarlarında yapıldı. Glukoz, ürik asit, AST (SGOT), ALT (SGPT), total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, ölçümleri, Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde fotometri yöntemi ile yapıldı. TSH, serbest T₃,

serbest T₄, anti tiroglobulin ve antitiroid peroksidaz, insülin ve kortizol düzeyleri, Elecsys sisteminde Electrochemiluminescence immunoassay “ECLIA” (elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile çalışıldı. Tiroglobulin, Immulite 2000 sistemi ile ECLIA yöntemi ile çalışıldı. ACTH Immulite 2000 sistemi ile CLIA yöntemi ile çalışıldı.

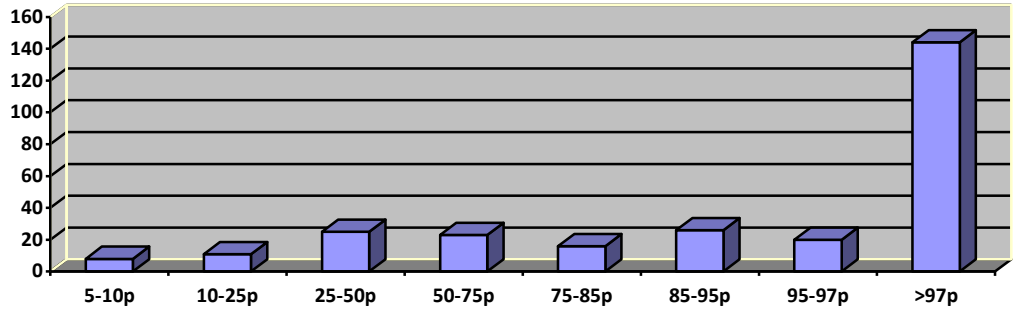
Hastaların tiroid ve abdominal ultrasonografileri aynı radyolog tarafından Siemens Antares Premium cihazı ile yapıldı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ANOVA ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edildi. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama \pm std. sapma değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 11,5 paket programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.01.2013 tarihinde 22.01.2013/42 numaralı etik kurul kararı ile onay alındı.

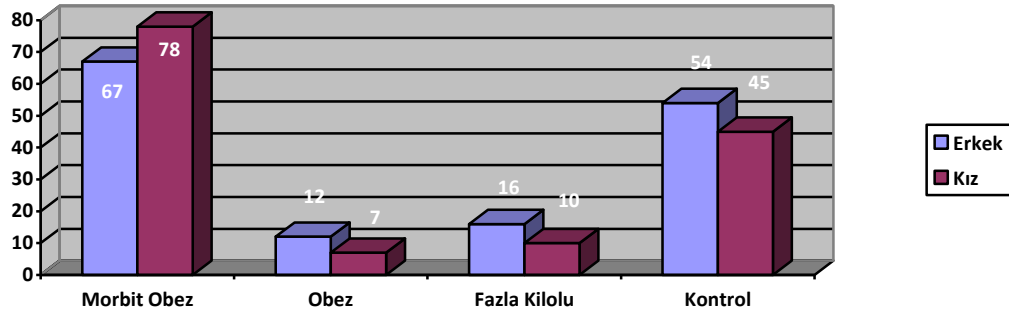
4. BULGULAR:

Üniversite hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Gastroenterolojisi ve Sağlıklı Çocuk İzlemi polikliniklerine 01.04.2013 ile 01.08.2013 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından gönüllü olan, 190 adet VKİ percentili 85' in üzerine olan fazla kilolu ya da obez çocuk ile 99 adet VKİ percentili normal sınırlarda olan çocuk çalışmaya dâhil edildi. Tüm çocukların VKİ' leri değerlendirildiğinde hastaların 145 tanesi (%49,8) >97 percentil, 20 tanesi (%6,9) 95-97 percentil, 26 tanesi (%9) fazla kilolu 85-95 percentil, 16 tanesi (%5,5) 75-85 percentil, 23 tanesi (%8) 50-75 percentil, 25 tanesi (%8,7) 25-50 percentil, 11 tanesi (%3,8) 10-25 percentil, 8 tanesi (%2,8) 5-10 percentil ve 16 tanesi (%5,5) 3-5 percentil aralığında idi. Hastaların VKİ' lerine göre dağılımı Şekil 5' te gösterilmektedir.



Şekil 4: Çalışmaya dâhil edilen çocukların VKİ açısından dağılımı

Morbid obez hastaların 67 tanesi erkek, 78 tanesi kız, obez hastaların 12 tanesi erkek, 7 tanesi kız, fazla kilolu hastaların 16 tanesi erkek, 10 tanesi kız ve kontrol grubundaki çocukların 54 tanesi erkek, 45 tanesi kızdı. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetlere göre dağılımı Şekil 6' da gösterilmiştir.



Şekil 5: Grupların cinsiyetlerine göre dağılımı

VKİ' sine göre 85 persentil ve üzerinde olanlar hasta, 85 persentilin altında olanlar kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde 190 hastanın minimum (min.) yaşı 53 ay, maksimum (maks.) yaşı 213 ay, ortalama (ort.) 144,94 ay ($\pm 33,173$ ay), min. boyu 109,0 cm, maks. 187,0 cm, ort. 150,972 cm ($\pm 15,5178$ cm), kilosunu min. 23,2 kg, maks. 128 kg, ort. 64,8188 kg ($\pm 20,5761$ kg), sistolik AKB min. 90 mmHg, maks. 165 mmHg, ort. 104,58 mmHg ($\pm 10,939$ mmHg), diyastolik AKB min. 60 mmHg, maks. 125 mmHg, ort. 65,24 mmHg ($\pm 8,642$ mmHg), BGA min. %104,9, maks. %253,4, ortalama %143,5898 ($\pm 21,88$), YGA min. %89,2, maks. %241,2, ort. %150,4313 ($\pm 26,7167$), bel çevresi min. 58 cm, maks. 140 cm, ort. 93,037 cm ($\pm 13,4923$ cm), kalça çevresi min. 63 cm, maks. 136 cm, ort. 96,092 cm ($\pm 12,8047$ cm), kol çevresi min. 18 cm, maks. 43 cm, ort. 28,776 ($\pm 4,0429$) ve triceps cilt altı yağ kalınlığı min. 6,4 mm, maks. 45 mm, ort. 26,019 mm ($\pm 6,5906$ mm) idi. Açıklamalı Tablo 2 aşağıda sunulmuştur.

Tablo 2: Hastaların antropometrik ölçümleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Boy (cm)	190	109,0	187,0	150,972	15,5178
Kilo (kg)	190	23,20	128,00	64,8188	20,57618
Yaş (ay)	190	53	213	144,94	33,173
Sistolik AKB (mmHg)	190	90	165	104,58	10,939
Diyastolik AKB (mmHg)	190	60	125	65,24	8,642
BGA (%)	190	104,90	253,40	143,5898	21,88009
YGA (%)	190	89,20	241,20	150,4313	26,71674
VKİ (kg/m ²)	190	19,33	52,03	27,9713	4,86422
Bel çevresi (cm)	190	58,0	140,0	93,037	13,4923
Kalça çevresi (cm)	190	63,0	136,0	96,092	12,8047
Kol Çevresi (cm)	190	18,0	43,0	28,776	4,0429
Triseps cilt altı kalınlığı (mm)	190	6,4	45,0	26,019	6,5906

Kontrol grubundaki çocukların yaşı min. 66 ay, maks. 211 ay, ort. 155,9 ay ($\pm 33,384$), boyu min. 105,5 cm, maks. 188 cm, ort. 152,132 cm ($\pm 16,3276$ cm), kilosunu 15,5 kg, maks. 78 kg, ort. 43,6652 kg ($\pm 13,0904$ kg), sistolik AKB min. 80 mmHg, maks. 120 mmHg, ort. 100,86 mmHg ($\pm 8,749$ mmHg), diyastolik AKB min. 50 mmHg, maks. 80 mmHg, ort. 63,33 mmHg ($\pm 5,890$ mmHg), BGA min. %65, maks. %122,4, ort. %93,5147 ($\pm 11,22274$), YGA min. %63,1, maks. %126,4, ort. %92,3734 ($\pm 14,57593$), bel çevresi min. 48 cm, maks. 94 cm, ort. 69,32 cm ($\pm 9,4816$), kalça çevresi min. 53 cm, maks. 103,5 cm, ort. 79,236 cm ($\pm 10,7102$ cm), kol çevresi min. 14,5 cm, maks. 28 cm, ort. 21,985 cm ($\pm 3,1473$ cm) ve triseps cilt altı yağ kalınlığı min. 3,4 mm, maks. 29 mm, ort. 12,227 mm ($\pm 6,1452$ mm) idi. Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri Tablo 3' te özetlenmiştir.

Tablo 3: Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Boy (cm)	99	105,5	188,0	152,132	16,3276
Kilo (kg)	99	15,50	78,00	43,6652	13,09040
Yaş (ay)	99	66	211	155,90	33,384
Sistolik AKB (mmHg)	99	80	120	100,86	8,749
Diyastolik AKB (mmHg)	99	50	80	63,33	5,890
BGA (%)	99	65,00	122,40	93,5147	11,22274
YGA (%)	99	63,10	126,40	92,3734	14,57593
VKİ (kg/m ²)	99	13,69	23,20	18,4092	2,57933
Bel çevresi (cm)	99	48,0	94,0	69,320	9,4816
Kalça çevresi (cm)	99	53,0	103,5	79,236	10,7102
Kol çevresi (cm)	99	14,5	28,0	21,985	3,1473
Triseps cilt altı kalınlığı (mm)	99	3,4	29,0	12,227	6,1452

Hastaların biyokimyasal testleri değerlendirildiğinde açlık kan şekeri min. 63 mg/dl, maks. 592 mg/dl ve ortalama 94,82 mg/dl ($\pm 42,653$ mg/dl) olarak ölçüldü. Ürik asit değerleri min. 2,23 mg/dl, maks. 41,29 mg/dl, ortalama 12,9443 mg/dl ($\pm 7,20071$ mg/dl), total kolesterol düzeyleri min. 80 mg/dl, maks. 238 mg/dl, ortalama 160,29 mg/dl ($\pm 28,367$ mg/dl), LDL düzeyi, min. 26 mg/dl, maks. 157 mg/dl, ortalama 845,83 mg/dl ($\pm 33,579$ mg/dl), HDL düzeyleri, min. 7 mg/dl, maks. 138 mg/dl, ortalama 59,31 mg/dl ($\pm 28,175$ mg/dl) ve trigliserit düzeyleri min. 7 mg/dl, maks. 427 mg/dl, ortalama 122,49 mg/dl ($\pm 69,447$ mg/dl) idi. Hastanın tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde TSH, min. 0,46 uIU/ml, maks. 11,19 uIU/ml, ortalama 3,1063 uIU/ml ($\pm 1,62795$ uIU/ml), serbest T₃, min. 1,49 pg/ml, maks. 6,13 pg/ml, ortalama 4,1181 pg/ml ($\pm 0,6533$ pg/ml), serbest T₄, min. 0,2 ng/ml, maks. 1,72 ng/ml, ortalama 1,1876 ng/ml ($\pm 0,19273$ ng/ml) olarak ölçüldü. Tiroid antikorlarından tiroglobulin, min.

0,20 ng/ml, maks. 110 ng/ml, ortalama 21,9625 ng/ml ($\pm 16,9245$ ng/ml), antitiroglobulin antikoru, min. 10 IU/ml, maks. 740,8 IU/ml, ortalama 30,0749 IU/ml ($\pm 87,12468$ IU/ml), antitiroid peroksidaz antikoru, min. 5 IU/ml, maks. 600 IU/ml, ortalama 19,0001 IU/ml ($\pm 61,19158$ IU/ml) olarak ölçüldü. Karaciğer transaminazlarının değerlendirilmesinde AST, min. 8 U/l, maks. 122 U/l, ortalama 23,89 U/l ($\pm 11,35$ U/l), ALT, min. 0, maks. 140 U/l, ortalama 20,93 U/l ($\pm 16,626$ U/l) olarak ölçüldü. Hastaların idrarda iyot düzeyleri ölçüldüğünde min. 1 mcg/gr kreatinin, maks. 5259 mcg/gr kreatinin, ortalama 104,68 mcg/gr kreatinin ($\pm 385,79$ mcg/gr kreatinin) değerleri elde edildi. Hastaların insülin düzeylerine bakıldığında min. 3,53 uIU/ml, maks. 99,6 uIU/ml, ortalama 18,5886 uIU/ml ($\pm 12,48291$ uIU/ml) olarak ölçüldü. ACTH, min. 5 pg/ml, maks. 308 pg/ml, ortalama 27,1726 pg/ml ($\pm 25,60945$ pg/ml), kortizol, min. 2,23 ug/dl, maks. 41,29 ug/dl, ortalama 12,9443 ug/dl ($\pm 7,20071$ ug/dl) olarak ölçüldü. IGF-1 değerlerine bakıldığında min. 5 ng/ml, maks. 1028 ng/ml, ortalama 316,58 ng/ml ($\pm 199,989$ ng/ml), IGFBP3 değerlerine bakıldığında ise min. 1,33 ug/dl, maks. 8,35 ug/dl, ortalama 5,4532 ug/dl ($\pm 1,29$ ug/dl) değerlerine ulaşıldı. Hastaların biyokimyasal tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4' te özetlenmektedir.

Tablo 4: Hastaların biyokimyasal tanımlayıcı istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
AKŞ (mg/dl)	190	63	592	94,82	42,653
Ürik asit (mg/dl)	190	2,23	41,29	12,9443	7,20071
T.kolestesterol (mg/dl)	190	80	238	160,29	28,367
LDL (mg/dl)	190	26	157	85,83	33,579
HDL (mg/dl)	190	7	138	59,31	28,175
Trigliserit (mg/dl)	190	7	427	122,49	69,447
AST (U/l)	190	8	122	23,89	11,350
ALT (U/l)	190	0	140	22,93	16,626
TSH (uIU/ml)	190	0,46	11,19	3,1063	1,62795
sT ₃ (pg/ml)	190	1,49	6,13	4,1181	0,65330
sT ₄ (ng/ml)	190	0,20	1,72	1,1876	0,19273
Tiroglobulin (ng/ml)	190	,20	110,00	21,9625	16,92450
ATG (IU/ml)	190	10,00	740,80	30,0749	87,12468
ATPO (IU/ml)	190	5,00	600,00	19,0001	61,19358
İnsülin (uIU/ml)	190	3,53	99,60	18,5886	12,48291
ACTH (pg/ml)	190	5,00	308,00	27,1726	25,60945
Kortizol (ug/dl)	190	2,23	41,29	12,9443	7,20071
IGF-1 (ng/ml)	190	5	1028	316,58	199,989
IGFBP3 (ug/dl)	190	1,33	8,35	5,4532	1,29000
İdrarda iyot (mcg/gr kreatinin)	190	1	5259	104,68	385,790

Kontrol vakalarının biyokimyasal testleri değerlendirildiğinde açlık kan şekeri min. 62 mg/dl, maks. 143 mg/dl ve ortalama 87,94 mg/dl ($\pm 12,195$ mg/dl) olarak ölçüldü.

Ürik asit değerleri min. 1,7 mg/dl, maks. 8,4 mg/dl, ortalama 4,335 mg/dl ($\pm 1,2475$ mg/dl), total kolesterol düzeyleri min. 74 mg/dl, maks. 252 mg/dl, ortalama 156,12 mg/dl ($\pm 30,79$ mg/dl), LDL düzeyi, min. 19 mg/dl, maks. 162 mg/dl, ortalama 82,13 mg/dl ($\pm 26,781$ mg/dl), HDL düzeyleri, min. 4 mg/dl, maks. 173 mg/dl, ortalama 62,47 mg/dl ($\pm 26,626$ mg/dl) ve trigliserit düzeyleri min. 33 mg/dl, maks. 333 mg/dl, ortalama 96,19 mg/dl ($\pm 56,351$ mg/dl) idi. Hastanın tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde TSH, min. 0,87 uIU/ml, maks. 15,6 uIU/ml, ortalama 2,9337 uIU/ml ($\pm 2,0463$ uIU/ml), serbest T3, min. 1,08 pg/ml, maks. 5,69 pg/ml, ortalama 3,9535 pg/ml ($\pm 0,78409$ pg/ml), serbest T4, min. 0,69 ng/ml, maks. 2,63 ng/ml, ortalama 1,2480 ng/ml ($\pm 0,21522$ ng/ml) olarak ölçüldü. Tiroid antikorlarından tiroglobulin, min. 0,20 ng/ml, maks. 89,1 ng/ml, ortalama 22,4957 ng/ml ($\pm 18,95848$ ng/ml), antitiroglobulin antikoru, min. 10 IU/ml, maks. 843,4 IU/ml, ortalama 30,9674 IU/ml ($\pm 89,32422$ IU/ml), antitiroid peroksidaz antikoru, min. 5 IU/ml, maks. 407,1 IU/ml, ortalama 17,1071 IU/ml ($\pm 46,77998$ IU/ml) olarak ölçüldü. Karaciğer transaminazlarının değerlendirilmesinde AST, min. 9 U/l, maks. 56 U/l, ortalama 24,29 U/l ($\pm 9,444$ U/l), ALT, min. 5, maks. 56 U/l, ortalama 15,9 U/l ($\pm 8,998$ U/l) olarak ölçüldü. Hastaların idrarda iyot düzeyleri ölçüldüğünde min. 2 mcg/gr kreatinin, maks. 583 mcg/gr kreatinin, ortalama 81,3 mcg/gr kreatinin ($\pm 82,195$ mcg/gr kreatinin) değerleri elde edildi. Hastaların insülin düzeylerine bakıldığında min. 1,44 uIU/ml, maks. 63,93 uIU/ml, ortalama 10,3492 uIU/ml ($\pm 7,98793$ uIU/ml) olarak ölçüldü. ACTH, min. 5 pg/ml, maks. 107 pg/ml, ortalama 23,851 pg/ml ($\pm 15,12743$ pg/ml), kortizol, min. 3,01 ug/dl, maks. 39,06 ug/dl, ortalama 14,5205 ug/dl ($\pm 7,26804$ ug/dl) olarak ölçüldü. IGF-1 değerlerine bakıldığında min. 37 ng/ml, maks. 828 ng/ml, ortalama 322,06 ng/ml ($\pm 157,066$ ng/ml), IGFBP3 değerlerine bakıldığında ise min. 1,12 ug/dl, maks. 55,7

ug/dl, ortalama 5,8114 ug/dl ($\pm 5,20363$ ug/dl) değerlerine ulaşıldı. Kontrol grubundaki vakaların biyokimyasal tanımlayıcı istatistikleri Tablo 5’ te özetlenmektedir.

Tablo 5: Kontrol grubu vakalarının biyokimyasal tanımlayıcı istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
AKŞ (mg/dl)	99	62	143	87,94	12,195
Ürik asit (mg/dl)	99	1,7	8,4	4,335	1,2475
T.kolestesterol (mg/dl)	99	74	252	156,12	30,790
LDL (mg/dl)	99	19	162	82,13	26,781
HDL (mg/dl)	99	4	173	62,47	26,626
Trigliserit (mg/dl)	99	33	333	96,19	56,351
AST (U/l)	99	9	56	24,29	9,444
ALT (U/l)	99	5	56	15,90	8,998
TSH (uIU/ml)	99	0,87	15,60	2,9337	2,04630
sT ₃ (pg/ml)	99	1,08	5,69	3,9535	0,76409
sT ₄ (ng/ml)	99	0,69	2,63	1,248	0,21522
Tiroglobulin (ng/ml)	99	0,20	89,10	22,4957	18,95848
ATG (IU/ml)	99	10,00	843,40	30,9674	89,32422
ATPO (IU/ml)	99	5,00	407,10	17,1071	46,77998
İnsülin (uIU/ml)	99	1,44	63,93	10,3492	7,98793
ACTH (pg/ml)	99	5,00	107,00	23,8510	15,12743
Kortizol (ug/dl)	99	3,01	39,06	14,5205	7,26804
IGF-1 (ng/ml)	99	37	828	322,06	157,066
IGFBP3 (ug/dl)	99	1,12	55,70	5,8114	5,20363
İdrarda iyot (mcg/gr kreatinin)	99	1,12	55,70	5,8114	5,20363

Hastaların tiroid volümlerinin değerlendirilmesinde, tiroid sağ lobları min. 0 (sağ lob agenezisi), maks. 15 cm³, ortalama 3,51 cm³ ($\pm 2,2643$ cm³), sol lobları min. 0,6 cm³, maks. 12 cm³, ortalama 3,098 cm³ ($\pm 2,0285$ cm³), tiroid total volümü, min. 1 cm³, maks. 27 cm³, ortalama 6,599 cm³ ($\pm 4,2382$ cm³) olarak hesaplandı. Mevcut bilgiler Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların tiroid volümü istatistikleri

cm ³	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Sağ lob hacim	190	0	15,0	3,510	2,2643
Sol lob hacim	190	0,6	12,0	3,098	2,0285
Tiroid toplam hacim	190	1,0	27,0	6,599	4,2382

Kontrol grubundaki vakaların tiroid volümlerinin değerlendirilmesinde, tiroid sağ lobları min. 0,8 (sağ lob agenezisi), maks. 12 cm³, ortalama 3,113 cm³ ($\pm 1,6459$ cm³), sol lobları min. 0,7 cm³, maks. 10 cm³, ortalama 2,864 cm³ ($\pm 1,5086$ cm³), tiroid total volümü, min. 1,7 cm³, maks. 22 cm³, ortalama 5,968 cm³ ($\pm 3,0798$ cm³) olarak hesaplandı. Mevcut bilgiler Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7: Kontrol grubu vakalarının tiroid volümü istatistikleri

cm ³	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Sağ lob hacim	99	0,8	12,0	3,113	1,6459
Sol lob hacim	99	0,7	10,0	2,864	1,5086
Tiroid toplam hacim	99	1,7	22,0	5,968	3,0798

Hasta grubunun kontrol vakaları ile kıyaslanmasında, hasta yaşları değerlendirildiğinde morbit obez hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,009$). Vakaların sayıları ve gruplara göre yaş ortalamalarının istatistiksel değerlendirmelerini özetleyen bilgiler Tablo 8’ de özetlenmektedir.

Tablo 8: Katılımcıların yaşlarının istatistiksel değerlendirmesi

Hasta grubu	Hasta sayısı (n)	Ortalama yaş (ay)	Standart sapma	Kontrol grubuna göre p değeri
Morbit obez	145	142,91	32,808	0,009
Obez	19	152,74	37,434	0,971
Fazla kilolu	26	150,58	31,745	0,836
Kontrol	99	155,90	33,384	
Toplam	289	148,70	33,594	

Hastalar ile kontrol grubu cinsiyet açısından kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,253$) . Durum Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9: Çalışma gruplarının cinsiyetleri açısından kıyaslanması

		Obezite				Toplam
		Morbit obez	Obez	Fazla kilolu	Kontrol	
Cinsiyet Erkek	Sayı	67	12	16	54	149
	Obez olanlarının yüzdesi	%46,2	%63,2	%61,5	%54,5	%51,6
Kız	Sayı	78	7	10	45	140
	Obez olanlarının yüzdesi	%53,8	%36,8	%38,5	%45,5	%48,4
Toplam	Sayı	145	19	26	99	289
	Obez olanlarının yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Hastaların antropometrik ölçümlerinin kontrol grubu ile kıyaslamasında tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Hastaların boya göre ağırlık yüzdesi, yaşa göre ağırlık yüzdesi, VKİ, kalça çevresi, kol çevresi, triseps cilt altı yağ kalınlığının gruplara görünümünü gösteren veriler Tablo 10' da verilmektedir.

Tablo 10: Çalışma gruplarının boya göre ağırlık yüzdesi, yaşa göre ağırlık yüzdesi, VKİ, kalça çevresi, kol çevresi, triseps cilt altı yağ kalınlığının gruplara görünümü

Değişkenler	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. sapma	
Boya göre ağırlık (%)	Morbit obez	145	150,1155	20,746	121,60	253,40
	Obez	19	124,9474	5,8516	110,70	133,80
	Fazla kilolu	26	120,8200	8,0706	104,90	137,80

	Kontrol	99	93,5147	11,222	65,00	122,40
	Total	289	126,4361	30,392	65,00	253,40
Yaşa göre ağırlık (%)	Morbit obez	145	157,9652	24,791	110,50	241,20
	Obez	19	133,1632	13,554	108,80	162,60
	Fazla kilolu	26	121,0338	16,402	89,20	149,10
	Kontrol	99	92,3734	14,575	63,10	126,40
	Total	289	130,5429	36,089	63,10	241,20
VKİ (kg/m ²)	Morbit obez	145	29,1738	4,8316	19,95	52,03
	Obez	19	25,0963	2,4314	19,33	27,75
	Fazla kilolu	26	23,3658	1,8508	20,28	26,07
	Kontrol	99	18,4092	2,5793	13,69	23,20
	Total	289	24,6957	6,2011	13,69	52,03
Kalça çevresi (cm)	Morbit obez	145	97,938	12,958	63,0	136,0
	Obez	19	92,632	11,843	64,0	110,0
	Fazla kilolu	26	88,327	8,9341	73,0	102,5
	Kontrol	99	79,236	10,710	53,0	103,5
	Total	289	90,318	14,520	53,0	136,0
Kol çevresi (cm)	Morbit obez	145	29,438	4,0829	18,0	43,0
	Obez	19	27,237	3,8238	19,0	33,5
	Fazla kilolu	26	26,212	2,4173	22,5	30,5
	Kontrol	99	21,985	3,1473	14,5	28,0
	Total	289	26,450	4,9519	14,5	43,0
Triseps yağ kalınlığı (mm)	Morbit obez	119	27,634	6,1185	12,4	45,0
	Obez	17	21,471	5,9177	6,4	31,2
	Fazla kilolu	24	21,233	5,5831	11,4	35,0
	Kontrol	88	12,227	6,1452	3,4	29,0
	Total	248	21,125	9,2185	3,4	45,0

Hastaların kontrol grubu vakaları ile biyokimyasal test parametrelerinin kıyaslanmasında bazı parametreler arasında istatistiksel farklılık saptanırken, bazıları arasında fark olmadığı tespit edildi.

Hastaların açlık kan şekerlerinin kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,133$). AKŞ açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 11’ de verilmektedir.

Tablo 11: AKŞ’ nin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
AKŞ (mg/dl)	Morbit	145	94,66	43,934	0,133
	obez				
	Obez	19	106,26	57,740	
	Fazla kilolu	26	87,35	8,791	
	Kontrol	99	87,94	12,195	
	Total	289	92,46	35,429	

Hastalar ve kontrol grubu vakalarının ürik asit değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Ürik asit açısından grup değerlendirmesi Tablo 12’ de verilmektedir.

Tablo 12: Ürik asit değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Ürik asit (mg/dl)	Morbit obez	145	5,190	1,1831	0,001
	Obez	19	4,421	1,1208	
	Fazla kilolu	26	4,492	1,1232	
	Kontrol	99	4,335	1,2475	
	Total	289	4,785	1,2592	

Daha detaylı incelendiğinde istatistiksel olarak farkın yalnızca morbit obez hastalar ile kontrol grubu arasında olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Durum Tablo 13' te gösterilmektedir.

Tablo 13: Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların ürik asit değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Bağımlı değişken	(I) Obezite	(J) Obezite	Ortalama farkı (I-J)	p değeri
Ürik asit (mg/dl)	Morbit obez	Kontrol	0,8557*	0,001
	Obez	Kontrol	0,0864	0,987
	Fazla kilolu	Kontrol	0,1576	0,900

Hastalar ve kontrol grubu vakalarının total kolesterol düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,614$). Total kolesterol açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 14' te verilmektedir.

Tablo 14: Total kolesterol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

	N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Total kolesterol (mg/dl) Morbit	145	160,84	27,421	0,614
obez				
Obez	19	160,53	32,550	
Fazla	26	157,08	31,256	
kilolu				
Kontrol	99	156,12	30,790	
Total	289	158,87	29,233	

Hastalar ve kontrol vakalarının LDL kolesterol düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,567$). LDL kolesterol açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 15’ te verilmektedir.

Tablo 15: LDL kolesterol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

	N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
LDL (mg/dl) Morbit	145	85,74	33,835	0,567
obez				
Obez	19	91,95	33,276	
Fazla	26	81,88	32,989	
kilolu				
Kontrol	99	82,13	26,781	
Total	289	84,56	31,418	

Hastalar ve kontrol vakalarının HDL kolesterol düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,690$). HDL kolesterol açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 16’ da verilmektedir.

Tablo 16: HDL kolesterol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
HDL (mg/dl)	Morbit obez	145	59,76	29,671	0,690
	Obez	19	54,58	21,619	
	Fazla kilolu	26	60,31	23,975	
	Kontrol	99	62,47	26,626	
	Total	289	60,40	27,649	

Hastalar ve kontrol vakalarının trigliserit değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p=0,011$). Trigliserit açısından grup değerlendirmesi Tablo 17’ de verilmektedir.

Tablo 17: Trigliserit değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Trigliserit (mg/dl)	Morbit obez	145	124,88	68,375	0,011
	Obez	19	116,32	58,589	
	Fazla kilolu	26	113,69	83,173	
	Kontrol	99	96,19	56,351	
	Total	289	113,48	66,347	

Daha detaylı incelendiğinde istatistiksel olarak farkın yalnızca morbit obez hastalar ile kontrol grubu arasında olduğu tespit edildi ($p=0,003$). Durum Tablo 18’ de gösterilmektedir.

Tablo 18: Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların trigliserit değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Bağımlı değişken	(I) Obezite	(J) Obezite	Ortalama farkı (I-J)	p değeri
Trigliserit (mg/dl)	Morbit obez	Kontrol	28,691*	0,003
	Obez	Kontrol	20,124	0,505
	Fazla kilolu	Kontrol	17,500	0,515

Hastalar ve kontrol vakalarının TSH düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,666$). TSH açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 19’ da verilmektedir.

Tablo 19: TSH değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

TSH (uIU/ml)	N	Ortalama	p değeri
Morbit obez	145	3,1470	0,666
Obez	19	2,7253	
Fazla kilolu	26	3,1577	
Kontrol	99	2,9337	

Hastalar ve kontrol vakalarının serbest T3 değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p=0,008$). Serbest T3 açısından grup değerlendirmesi Tablo 20’ de verilmektedir.

Tablo 20: Serbest T₃ değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
sT ₃ (pg/ml)	Morbit obez	145	4,1902	0,60027	0,008
	Obez	19	3,7384	0,69455	
	Fazla kilolu	26	3,9935	0,80492	
	Kontrol	99	3,9535	0,76409	
	Total	289	4,0617	0,69633	

Daha detaylı incelendiğinde istatistiksel olarak farkın yalnızca morbit obez hastalar ile kontrol grubu arasında olduğu tespit edildi (p=0,025). Durum Tablo 21' de gösterilmektedir.

Tablo 21: Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların serbest T₃ değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Bağımlı değişken	(I) Obezite	(J) Obezite	Ortalama farkı (I-J)	p değeri
sT ₃ (pg/ml)	Morbit obez	Kontrol	0,23667*	0,025
	Obez	Kontrol	-0,21511	0,489
	Fazla kilolu	Kontrol	0,03993	0,990

Hastalar ve kontrol vakalarının serbest T₄ düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,235). Serbest T₄ açısından grupların değerlendirmesi Tablo 22' de verilmektedir.

Tablo 22: Serbest T₄ değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
sT ₄ (ng/ml)	Morbit obez	145	1,1909	0,18028	0,235
	Obez	19	1,1837	0,19076	
	Fazla kilolu	26	1,1721	0,25900	
	Kontrol	99	1,3490	1,04183	
	Total	289	1,2429	0,63214	

Hastalar ve kontrol vakalarının tiroglobulin düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,974). Tiroglobulin açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 23' de verilmektedir.

Tablo 23: Tiroglobulin değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Tiroglobulin (ng/ml)	Morbit obez	145	22,1804	17,37393	0,974
	Obez	19	20,4621	13,67228	
	Fazla kilolu	26	21,8438	17,03550	
	Kontrol	99	22,4957	18,95848	
	Total	289	22,1452	17,61657	

Hastalar ve kontrol vakalarının antitiroglobulin antikor (ATG) düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,658). ATG açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 24' te verilmektedir.

Tablo 24: ATG değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
ATG (IU/ml)	Morbit obez	145	27,3606	84,59545	0,658
	Obez	19	23,3553	45,57783	
	Fazla kilolu	26	50,1231	119,05552	
	Kontrol	99	30,9674	89,32422	
	Total	289	30,3806	87,73025	

Hastalar ve kontrol vakalarının antitiroid peroksidaz antikor (ATPO) düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,611$). ATPO açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 25’ te verilmektedir.

Tablo 25: ATPO değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
ATPO (IU/ml)	Morbit obez	145	16,8890	49,45233	0,611
	Obez	19	16,4247	27,36631	
	Fazla kilolu	26	32,6550	116,01421	
	Kontrol	99	17,1071	46,77998	
	Total	289	18,3516	56,59410	

Hastalar ve kontrol vakalarının karaciğer transaminazlarından AST düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,670$). AST açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 26’ da verilmektedir.

Tablo 26: AST değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
AST (U/l)	Morbit obez	145	23,79	11,628	0,670
	Obez	19	22,00	6,616	
	Fazla kilolu	26	25,85	12,524	
	Kontrol	99	24,29	9,444	
	Total	289	24,03	10,721	

Hastalar ve kontrol vakalarının ALT değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p=0,001$). ALT açısından grup değerlendirmesi Tablo 27' de verilmektedir.

Tablo 27: ALT değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
ALT (U/l)	Morbit obez	145	24,37	17,859	0,001
	Obez	19	17,84	14,167	
	Fazla kilolu	26	18,62	7,548	
	Kontrol	99	15,90	8,998	
	Total	289	20,52	14,837	

Daha detaylı incelendiğinde istatistiksel olarak farkın yalnızca morbit obez hastalar ile kontrol grubu arasında olduğu tespit edildi ($p=0,025$). Durum Tablo 28' de gösterilmektedir.

Tablo 28: Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların ALT değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Bağımlı değişken	(I) Obezite	(J) Obezite	Ortalama farkı (I-J)	p değeri
ALT (U/l)	Morbit obez	Kontrol	8,475*	0,001
	Obez	Kontrol	1,943	0,924
	Fazla kilolu	Kontrol	2,716	0,758

Hastalar ve kontrol vakalarının spot idrarda iyot düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,775$). İdrarda iyot açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 29' da verilmektedir.

Tablo 29: Spot idrarda iyot değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
İdrarda iyot(mcg/gr kreatinin)	Morbit obez	144	115,88	438,954	0,775
	Obez	19	70,47	56,129	
	Fazla kilolu	26	67,65	108,594	
	Kontrol	99	81,30	82,195	
	Total	288	96,65	316,109	

Hastalar ve kontrol vakalarının insülin değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p=0,001$). İnsülin açısından grup değerlendirilmesi Tablo 30' da verilmektedir.

Tablo 30: İnsülin değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
İnsülin (uIU/ml)	Morbit obez	145	20,3480	13,39682	0,001
	Obez	19	12,3874	6,46125	
	Fazla kilolu	26	13,3085	6,16560	
	Kontrol	99	10,3492	7,98793	
	Total	289	15,7661	11,80311	

Daha detaylı incelendiğinde, diğer tüm parametrelerden farklı olarak istatistiksel farkın yalnızca morbit obez hastalar ile kontrol grubu arasında olduğu tespit edildi (p=0,001). Durum Tablo 31' de gösterilmektedir.

Tablo 31: Fazla kilolu, obez ve morbit obez hastaların insülin değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Bağımlı değişken	(I) Obezite	(J) Obezite	Ortalama farkı (I-J)	p değeri
İnsülin (uIU/ml)	Morbit obez	Kontrol	9,99881*	0,001
	Obez	Kontrol	2,03818	0,904
	Fazla kilolu	Kontrol	2,95927	0,958

Hastalar ve kontrol vakalarının ACTH düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,575). ACTH açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 32' de verilmektedir.

Tablo 32: ACTH değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
ACTH (pg/ml)	Morbit obez	145	27,8761	28,51877	0,575
	Obez	19	24,9926	14,04403	
	Fazla kilolu	26	24,8423	10,92323	
	Kontrol	99	23,8510	15,12743	
	Total	289	26,0348	22,60000	

Hastalar ve kontrol vakalarının kortizol düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,277$). Kortizol açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 33' te verilmektedir.

Tablo 33: Kortizol değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Kortizol (ug/dl)	Morbit obez	145	12,8190	7,30031	0,277
	Obez	19	14,3347	7,40560	
	Fazla kilolu	26	12,6273	6,62262	
	Kontrol	99	14,5205	7,26804	
	Total	289	13,4843	7,25004	

Hastalar ve kontrol vakalarının IGF-1 düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,951$). IGF-1 açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 34' te verilmektedir.

Tablo 34: IGF-1 değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

		N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
IGF-1 (ng/ml)	Morbit obez	145	315,39	201,627	0,951
	Obez	19	303,58	177,258	
	Fazla kilolu	26	332,70	212,543	
	Kontrol	99	322,06	157,066	
	Total	289	318,45	186,141	

Hastalar ve kontrol vakalarının IGFBP-3 düzeyleri kıyaslanmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,781$). IGFBP-3 açısından grupların değerlendirilmesi Tablo 35' te verilmektedir.

Tablo 35: IGFBP-3 değerlerinin gruplar arası farklılık açısından kıyaslanması

IGFBP-3 (ug/dl)	N	Ortalama	p değeri
Morbit obez	145	5,5186	0,781
Obez	19	5,1437	
Fazla kilolu	26	5,3142	
Kontrol	99	5,8114	

Akantozis nigricans ile morbit obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik izlendi ($p=0,001$). Durumu açıklayan Tablo 36 aşağıdaki gibidir:

Tablo 36: Akantozis nigrigans, morbit obezite ilişkisi

p=0,001			Obezite		Toplam
			Morbit obez	Kontrol	
Akantoz	Yok	Sayı Obezite yüzdesi	99 %68,3	97 %98,0	196 %80,3
	Var	Sayı Obezite yüzdesi	46 %31,7	2 %2,0	48 %19,7
Toplam		Sayı Obezite yüzdesi	145 %100,0	99 %100,0	244 %100,0

Obezite ile akantozis nigrigansın ilişkisi değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik tespit edilememekle beraber çok sayıda obez hastada akantoz varlığı izlendi (p=0,06). Durumu özetleyen Tablo 37 aşağıda verilmiştir.

Tablo 37: Obezite, akantozis nigrigans birlikteliği

p=0,06			Obezite		Toplam
			Obez	Kontrol	
Akantoz	Yok	Sayı Obezite yüzdesi	17 %89,5	97 %98,0	114 %96,6
	Var	Sayı Obezite yüzdesi	2 %10,5	2 %2,0	4 %3,4
Toplam		Sayı Obezite yüzdesi	19 %100,0	99 %100,0	118 %100,0

Fazla kilolu hastalarda da akantoz izlenmekle beraber oran, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,144). Durum Tablo 38' de özetlenmiştir.

Tablo 38: Fazla kiloluluk, akantozis nigrigans birlikteliği

p=0,144			Obezite		Toplam
			Fazla kilolu	Kontrol	
Akantoz	Yok	Sayı	24	97	121
		Obezite yüzdesi	%92,3	%98,0	%96,8
	Var	Sayı	2	2	4
		Obezite yüzdesi	%7,7	%2,0	%3,2
Toplam		Sayı	26	99	125
		Obezite yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0

Genetik anomaliler ile obezitenin birlikteliği değerlendirildiğinde ise 6 adet genetik anomalili hastanın 5 tanesinin morbit obez, 1 tanesi kontrol grubunda idi. Morbit obez hastaların 3 tanesi Prader Willi Sendromu, 2 tanesi Bardet Biedel Sendromu idi. Dolayısı ile morbit obezite ile genetik anomalilerin eşlik ettiği sendromlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik tespit edildi (p=0,022). Durum aşağıdaki Tablo 39' da özetlenmiştir.

Tablo 39: Morbit obezite, genetik anomalinin eşlik ettiği sendrom birlikteliği

p=0,022			Obezite		Toplam
			Morbit obez	Kontrol	
Genetik anomali	Yok	Sayı	140	99	239
		Obezite yüzdesi	%96,6	%100,0	%98,0
	Var	Sayı	5	0	5
		Obezite yüzdesi	%3,4	0	%2,0
Toplam		Sayı	145	99	244
		Obezite yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0

İnsülin direnci ile obezitenin ilişkisi incelendiğinde ise diğer parametrelerden daha anlamlı bir birliktelik olduğu tespit edildi. Akantoz, genetik anomali ve metabolik sendrom ile sadece morbit obezitenin istatistiksel birlikteliği kanıtlanırken, insülin direncinde morbit obezite, obezite ve fazla kilolu olmak arasında istatistiksel sırasıyla p değerleri 0,001, 0,017, 0,036 olacak şekilde anlamlı bir birliktelik olduğu tespit edildi. Durum Tablo 40, 41 ve 42’ de gösterilmektedir.

Tablo 40: İnsülin direnci ile morbit obezitenin birlikteliği

p=0,001			Obezite		Toplam
			Morbit obez	Kontrol	
İnsülin direnci	Yok	Sayı	49	83	132
		Obezite yüzdesi	%33,8	%83,8	%54,1
	Var	Sayı	96	16	112
		Obezite yüzdesi	%66,2	%16,2	%45,9
Toplam		Sayı	145	99	244
		Obezite yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0

Tablo 41: İnsülin direnci ile obezitenin birlikteliği

p=0,017			Obezite		Toplam
			Obez	Kontrol	
İnsülin direnci	Yok	Sayı	11	83	94
		Obezite yüzdesi	%57,9	%83,8	%79,7
	Var	Sayı	8	16	24
		Obezite yüzdesi	%42,1	%16,2	%20,3
Toplam		Sayı	19	99	118
		Obezite yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0

Tablo 42: İnsülin direnci ile fazla kiloluluk birlikteliği

p=0,036			Obezite		Toplam
			Fazla kilolu	Kontrol	
İnsülin direnci	Yok	Sayı	17	83	100
		Obezite yüzdesi	%65,4	%83,8	%80,0
	Var	Sayı	9	16	25
		Obezite yüzdesi	%34,6	%16,2	%20,0
Toplam		Sayı	26	99	125
		Obezite yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0

Morbit obezite ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik olduğu tespit edildi (p=0,001). Bilgiler Tablo 43' te verilmektedir.

Tablo 43: Morbit obezite, metabolik sendrom birlikteliği

p=0,01			Obezite		Toplam
			Morbit obez	Kontrol	
Metabolik sendrom	Yok	Sayı	119	95	214
		Obezite yüzdesi	%82,1	%96,0	%87,7
	Var	Sayı	26	4	30
		Obezite yüzdesi	%17,9	%4,0	%12,3
Toplam		Sayı	145	99	244
		Obezite yüzdesi	%100,0	%100,0	%100,0

Obezite ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik olmamakla birlikte obez çocuklarda metabolik sendrom görülme sıklığı oldukça fazlaydı ($p=0,081$). Durum Tablo 44' te özetlenmektedir.

Tablo 44: Obezite, metabolik sendrom birlikteliği

$p=0,081$			Obezite		Toplam
			Obez	Kontrol	
Metabolik sendrom	Yok	Sayı Obezite yüzdesi	16 %84,2	95 %96,0	111 %94,1
	Var	Sayı Obezite yüzdesi	3 %15,8	4 %4,0	7 %5,9
Toplam		Sayı Obezite yüzdesi	19 %100,0	99 %100,0	118 %100,0

Fazla kilolu olma ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik olmadığı tespit edildi ($p=0,464$). Durum Tablo 45' te özetlenmektedir.

Tablo 45: Fazla kiloluluk, metabolik sendrom birlikteliği

$p=0,464$			Obezite		Toplam
			Fazla kilolu	Kontrol	
Metabolik sendrom	Yok	Sayı Obezite yüzdesi	24 %92,3	95 %96,0	119 %95,2
	Var	Sayı Obezite yüzdesi	2 %7,7	4 %4,0	6 %4,8
Toplam		Sayı Obezite yüzdesi	26 %100,0	99 %100,0	125 %100,0

Tüm hastaların tiroid volümleri aynı radyolog tarafından ölçüldü ve değerleri not edildi. Tüm gruplar arasında tiroid volümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,603$). Hastaların sağ tiroid lobları, sol tiroid lobları ve total tiroid volümlerinin gruplar arası değerlendirmesini gösteren Tablo 46 aşağıda yer almaktadır.

Tablo 46: Tiroid volümlerinin gruplar arası değerlendirilmesi

		N	Ortalama	Standart sapma	p
Tiroid sağ lobu (cm ³)	Morbit obez	145	3,533	2,3719	0,441
	Obez	19	3,621	1,5922	
	Fazla kilolu	26	3,300	2,1153	
	Kontrol	99	3,113	1,6459	
	Total	289	3,374	2,0790	
Tiroid sol lobu (cm ³)	Morbit obez	145	3,091	2,1255	0,784
	Obez	19	3,189	1,4456	
	Fazla kilolu	26	3,069	1,8903	
	Kontrol	99	2,864	1,5086	
	Total	289	3,018	1,8674	
Tiroid toplam volümü (cm ³)	Morbit obez	145	6,612	4,4408	0,603
	Obez	19	6,811	2,9685	
	Fazla kilolu	26	6,369	3,9714	
	Kontrol	99	5,968	3,0798	
	Total	289	6,383	3,8866	

Her bir obezite grubunun kontrol grubu ile kıyaslandığı bulgular Tablo 47' de özetlenmektedir.

Tablo 47: Her bir hasta grubunun kontrol grubu ile kıyaslanması

Bağımlı değişken	(I) Obezite (J) Obezite		Ortalama Fark (I-J)	P
Tiroid sağ lobu (cm ³)	Morbit obez	Kontrol	0,4200	0,309
	Obez	Kontrol	0,5079	0,680
	Fazla kilolu	Kontrol	0,1869	0,965
Tiroid sol lobu (cm ³)	Morbit obez	Kontrol	0,2277	0,709
	Obez	Kontrol	0,3258	0,853
	Fazla kilolu	Kontrol	0,2056	0,939
Tiroid toplam volümü (cm ³)	Morbit obez	Kontrol	0,6444	0,478
	Obez	Kontrol	0,8428	0,753
	Fazla kilolu	Kontrol	0,4016	0,948

12 yaşından büyük, puberteye girmiş, 80 tane morbit obez, 13 tane obez, 15 tane fazla kilolu ve 69 tane normal kilolu çocuk mevcuttu. 12 yaşından büyük hastalarla kontrol grubundaki çocukların tiroid volümleri kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi ($p=0,05$). Morbit obez hastalar ile kontrol grubundaki vakaların tiroid volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya kondu ($p=0,008$). Durumu belirtir Tablo 48 aşağıdaki gibidir:

Tablo 48: 12 yaşından büyük vakalarda grupların tiroid volümü açısından kıyaslanması

(I) obezite durumu	(J) obezite durumu	Ortalama fark (I-J)	p
	Obez	0,4935	0,682
Morbit obez	Fazla kilolu	0,4150	0,715
	Kontrol	1,7811*	0,008
	Morbit obez	-0,4935	0,682
Obez	Fazla kilolu	-0,0785	0,959
	Kontrol	1,2876	0,292
	Morbit obez	-0,4150	0,715
Fazla kilolu	Obez	0,0785	0,959
	Kontrol	1,3661	0,235
	Morbit obez	-1,7811*	0,008
Kontrol	Obez	-1,2876	0,292
	Fazla kilolu	-1,3661	0,235

12 yaşından büyük vakalarda, TSH ve IGF-1 düzeyleri, obez hastalar ile kontrol grubundaki vakalar arasında kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla, 0,616 ve 0,43). Hasta gruplarının karaciğerde yağlanma ile ilişkisi incelendiğinde morbit obezite ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanırken, obezite ve fazla kiloluluk ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı. p değerleri sırasıyla 0,001, 0,405 ve 0,151 olarak elde edildi. Hasta gruplarının hepatosteatoz ile ilişkisini gösteren Tablo 49 aşağıda verilmektedir.

Tablo 49: Hasta gruplarının hepatosteatoz ile ilişkisi

	Hastanın karaciğerindeki hepatosteatoz varlığını gösterir.				Toplam
	Yok	Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Morbit obez	101	30	10	4	145
Obez	18	0	1	0	19
Fazla kilolu	24	2	0	0	26
Kontrol	97	1	1	0	99
Toplam	240	33	12	4	289

Çalışmada, morbit obez hastalarda hepatosteatoz sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bilgisinin yanı sıra, hepatosteatozun da morbit obezlerde yaş ile korelasyon gösterdiği de tespit edildi ($r=0,271$, $p=0,001$). Diğer gruplarda ise anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.

Çalışmamızda 16 hastada (%5,53) Hashimoto tiroiditi tespit edildi. Bunların 11 tanesi kız, 5 tanesi erkekti.

Obez hastalar ve kontrol grubu Hashimoto tiroiditi açısından kıyaslandığında obezler ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,334$).

Durumu özetleyen Tablo 50 aşağıda belirtilmektedir.

Tablo 50: Hashimoto tiroiditinin gruplar ile ilişkisi

p=0,334		Obezite		Toplam
		Morbit obez	Kontrol	
Hashimoto tiroiditi	YOK	Sayı 140 %96,6	93 %93,9	233 %95,5
	VAR	Sayı 5 %3,4	6 %6,1	11 %4,5
Toplam		Sayı 145 %100,0	99 %100,0	244 %100,0

Obez hastalar ve kontrol grubu “Hashimoto tiroiditi benzeri ultrasonografi bulguları” açısından kıyaslandığında obezler ve kontrol grubu arasında istatistiksel açılarından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (p=0,495).

Durumu özetleyen Tablo 51 aşağıda belirtilmektedir.

Tablo 51: Hashimoto tiroiditi benzeri ultrasonografi bulgularının gruplar ile ilişkisi

p=0,495	Hashimoto tiroiditi benzeri ultrasonografi bulguları		Toplam
	Var	Yok	
Morbit obez	6	139	145
Obez	2	17	19
Fazla kilolu	1	25	26
Kontrol	4	95	99
Toplam	13	276	289

Hastalar ile kontrol grubundaki vakaların boyları kıyaslandığında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0,237$).

VKİ ile tiroid hacmi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,307$, $p=0,001$).

VKİ ile ALT arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,214$, $p=0,001$).

IGF-1 ile VKİ arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ($r=0,099$, $p=0,092$).

IGF-1 seviyesi ile tiroid hacmi arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,369$, $p=0,001$).

ALT ile hepatosteatoz arasında pozitif yönde korelasyon varlığı tespit edildi ($r=0,419$, $p=0,001$).

Hepatosteatoz ile akantoz arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0,35$, $p=0,001$).

12 yaşından büyük vakalarda tiroid volümü ile IGF-1 arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0,216$, $p=0,004$).

TSH>4 uIU/ml, subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Yapılan değerlendirmede obezler ve kontrol grubu arasında subklinik hipotiroidi birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik olmadığı saptandı. İlişki durumu Tablo 52' de gösterilmiştir.

Tablo 52: Vaka gruplarının subklinik hipotiroidi açısından kıyaslanması

(I) Hastanın obezite açısından durumunu belirtir.	(J) Hastanın obezite açısından durumunu belirtir.	Ortalama Fark (I-J)	p.
	Obez	0,37494	0,973
Morbit obez	Fazla kilolu	0,20439	0,993
	Kontrol	-0,29279	0,922
	Morbit obez	-0,37494	0,973
Obez	Fazla kilolu	-0,17055	0,999
	Kontrol	-0,66773	0,877
	Morbit obez	-0,20439	0,993
Fazla kilolu	Obez	0,17055	0,999
	Kontrol	-0,49718	0,921
	Morbit obez	0,29279	0,922
Kontrol	Obez	0,66773	0,877
	Fazla kilolu	0,49718	0,921

Gruplar arasında IGF-1/IGFBP3 oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,52).

Hepatosteatozun derecesi ile IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,456).

5. TARTIŞMA:

Obezite, vücutta gereğinden fazla yağ depolanması sonucu ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal patolojilere sebep olan bir sağlık sorunudur. Mısır' da 60 obez çocukla yapılan çalışmada, hastaların %25' inde metabolik sendrom olduğu saptanmış, obez çocuklarda sağlıklı kontroller ile mukayese edildiğinde total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, HOMA-IR değerlerinin daha yüksek, HDL değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca obez çocuklardan, metabolik sendromu olanların hipertansiyon ve dislipidemisinin metabolik sendromlu olmayanlara kıyasla daha büyük oranda izlendiği görülmüştür (116). Şili' de yapılan bir çalışmada obez çocukların %26,3' ünde metabolik sendrom saptanmıştır (117). Birleşik Arap Emirlikleri' nde yapılan bir çalışmada obezite prevalansı %13 olarak saptanmış ve erkeklerdeki oranın kızlara göre çok daha yüksek (%21' e %4) olduğu görülmüştür (118). Yaptığımız çalışmada metabolik sendromluların tüm fazla kilolu çocuklar içindeki oranı %19,49 idi. Tüm metabolik sendromlu çocukların %74,28' i morbit obez idi. Ayrıca çalışmamızda kızlar ile erkekler arasında obezite ve metabolik sendrom açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı.

Bizim çalışmamızda obezite ve davranışsal bileşenler ile ilgili bir komponent yoktu. Fizyolojik göstergeler ve sağlıklı yaşam davranışlarının çocukluk çağı obezitesinde cinsiyetlerle ilişkisini inceleyen bir araştırmada, her iki cinsiyet için öğle yemeği yemenin ve 2 saatten fazla televizyon seyretmenin obezite ile ilişkisi saptanırken, süt alımının kızlarda, okul sporlarına katılım ve fiziksel aktivitenin de erkeklerde obeziteden koruyucu özellikler olduğu gösterilmiştir (119). 1080 obez

İtalyan çocuk ile yapılan çalışmada metabolik sendrom sıklığı % 29,2 tespit edilmiş, bel boy oranı yüksekliği ile birlikte akantozu olan çocuklarda metabolik sendrom sıklığı, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir (120). 463 obez ve morbit obez çocukla yapılan bir çalışmada, morbit obez çocukların kardiyometabolik risklerinin, obez olanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (121). Bel boy oranının kardiyometabolik riskin belirlenmesinde kullanılmasıyla ilgili yapılan bir başka çalışmada, bel boy oranının $<0,5$ olduğu fazla kilolu ve obez çocuklarda kardiyometabolik riskin normal kilolu olanlarla aynı olduğu, bu oranın özellikle 0,6 ve üzerine çıkmasıyla riskin belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (122). Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, şişmanlık şikâyeti ile hastaneye başvuran 66 hasta incelenmiş, 33 hastada insülin direnci (%50), 49 hastada dislipidemi (%74) ve 18 hastada hipertansiyon (%27) bulunmuştur. Metabolik sendrom sıklığı 28 hastada %42 olarak belirtilmiştir (123).

Yaptığımız çalışmada ailede obezite sorgulanmamakla beraber aile bireylerinin obez olması ile çocukluk çağı obezite arasında bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağı metabolik sendromu ile ailedeki obezitenin ilişkisini irdeleyen %92,6' sı okul çağında olan 489 çocuk ile yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı %9,8 saptanmış, ailedeki obezitenin, çocuklardaki obezite ile kuvvetli bir birlikteliği olduğu saptanmıştır (124). Çocukluk çağı obezitesi ile metabolik sendromun gelişmekte olan ülkelerdeki durumunu irdeleyen bir makalede, son 5 yılda, 5-19 yaş grubunda obezite prevalansının %15 değerinin üzerine çıktığı; Meksika' da %41,8, Brezilya' da %22,1, Hindistan' da %22,0 ve Arjantin' de %19,3 değerlerine ulaşıldığı, Çinli obez adolesanlarda metabolik sendrom prevalansının %35,2' ye ulaştığı bildirilmektedir (125). Çocuklarda metabolik sendromun bir literatür derlemesinde, 2003 yılından bu

yana yayımlanan 378 çalışma değerlendirilmiş, bunlardan 85 tanesi derlemeye dâhil edilmiş, tüm popülasyonlarda metabolik sendromun medyan prevalansı %3,3 (%0 - %19,2) olarak bulunmuş ve fazla kilolu çocuklarda metabolik sendromun oranı %11,9 (%2,8 - %29,3), obezlerde ise %29,2 (%10 - %66) olarak tespit edilmiştir. Bu derlemede obezlerin fazla kilolulara ($p=0,012$), obezlerin obez ya da fazla kilolu olmayanlara oranla ($p=0,001$) metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu derleme, erkeklerin kızlara oranla metabolik sendrom medyan prevalansı açısından daha fazla risk altında olduğunu da göstermiştir (%5,1' e %3,0, $p<0,001$) (126).

İnsülin direnci, çocukluk çağı obezitesinde önemli bir yeri olan ve hem sebep hem sonuç kısır döngüsüne sebep olan ciddi bir problemdir. Çalışmamızda metabolik sendrom, akantozis nigricans, hepatosteatoz gibi ciddi metabolik problemlerle yalnızca morbit obez çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı birliktelik izlenmişken, insülin direnci ile hem fazla kilolu, hem obez, hem de morbit obez hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birlikteliğin olduğu tespit edilmiştir. Akantoz ile insülin direnci arasında da anlamlı bir birliktelik mevcuttur. 194 tane 2-18 yaş arası şişman çocukla yapılan bir araştırmada kızlarda (%66), kahverengi tenli katılımcılarda (%63,4), adölesanlarda (%61,3) ve morbit obez hastalarda (%66,5) akantozun daha yüksek prevalansta olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada akantozun tüm hastaların %58,2' sinde, insülin direncinin ise %42,7' de olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlarla akantozun, beyaz tenli olmayan ($p=0,003$), adölesan ($p=0,003$) ve insülin direnci olan ($p=0,001$) katılımcılarda daha sık olduğu tespit edilmiştir (127). İngiltere' de yapılan bir çalışmada etnik grupların adipozite ölçümleri ile HOMA-IR arasındaki ilişki değerlendirilmiş, çalışma sonucunda tüm etnik gruplarda (Güney Asyalılar, siyah Afrika-Karayipliler ve

beyazlar) adipozite ölçümleri ile HOMA-IR arasında anlamlı birliktelik tespit edilmiştir. Ancak en ciddi birlikteliğin Güney Asyalılar ve insülin direnci arasında olduğu bildirilmiştir (128). Adipositokin ve insülin direncinin çocukluk çağı obezitesindeki durumunu araştıran bir çalışmada 38 obez çocuk 24 normal kilolu çocuk ile kıyaslanmıştır. Gruplarda antropometrik ölçümlerin yanında HOMA-IR hesaplanmış, leptin, resistin, IL-6, adiponektin ve TNF alfa düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda insülin rezistansı ile korele tek adipokinin leptin olduğu tespit edilmiştir (129). Ancak bu bilgilerle beraber, insülin direncinin her zaman metabolik problemlere sebep olacağına kuşkuyla bakan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin çocukların pubertede geçici bir insülin direnci geliştirebileceğini (130,131) ya da normal kan yağı düzeylerinin yaş, cinsiyet veya ırk ile değişiklikler gösterebileceğini bildiren yayınlar da (132) bulunmaktadır.

Obezite ile açlık glukozunun bozulduğuna yönelik yayınlar mevcuttur. 250 obez hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %4,4'ünde bozulmuş açlık glukozu, %13,6'ında bozulmuş glukoz toleransı ve %2,4'ünde tip 2 diyabet tespit edilmiştir (133). Kosta Rikalı okul çağı çocuklarının dâhil edildiği bir başka çalışmada 8-10 yaşlarında sağlıklı obez çocuklar çalışmaya dâhil edilmiş, tip 2 DM sıklığı %0,5' in altında saptanmış, bununla beraber hastaların %20,6'ında hiperinsülinemi ve %6,5' inde bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiştir (134). Çin' de 7-13 yaş arası 913 çocuğun dâhil edildiği çalışmada tüm çocukların içerisinde fazla kilolu ve obezlerin oranı %29,24 olarak saptanmış, açlık glukozunun odds oranı 3,85 olarak bildirilmiş ve fazla kilolu ve obezlerde normal kilolulara göre daha yüksek bulunmuştur (135). Kanada' da yapılan ve 719 çocuğun katıldığı bir çalışmada bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 DM sıklığının arttığı tespit edilmiştir (odds oranı 5,1, %95 CI 1,51, 17,0) (136).

Şimdiye kadar özetlenen birçok çalışmada obez hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, glukoz değerleri normal kilolulara kıyasla yüksek, HDL kolesterol ise düşük bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda istatistiksel olarak sadece trigliserit düzeyinde anlamlı bir yükseklik saptandı.

Obez çocuklarda tiroid stimüle edici hormonun yükselebileceği ile ilgili birçok yayın mevcuttur. Almanya' da, 246 obez ve 71 zayıf çocuğun bir yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada, kan yağları ile birlikte TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerine bakılmıştır. Başlangıçta obez ve zayıf çocukların TSH ve serbest T₃ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p değerleri 0,009 ve 0,003). Bir yıllık takip sonrasında fazla kilolarından kurtulan 49 obez çocukta TSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda gerilediği görülmüştür (137). ABD' den başka bir çalışmada, organik ve sendromik bir nedene bağlı olmaksızın morbit obezitesi olan 308 hasta ile kilosu normal olan 286 çocuk kıyaslanmış, tüm vakalardan TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ ve TSH' si normalin üzerinde olan hastalardan ise tiroid antikorları için kan örnekleri alınmıştır. Obez grubundan 36, kontrol grubundan 2 hastada yüksek TSH seviyesi tespit edilmiş, bu TSH' si yüksek obez çocukların 5 tanesinde tiroid antikorlarının pozitif olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda TSH' si 7,4' ün üzerinde olan hastalarda otoantikör pozitifliğinin muhtemel olduğu, bunun dışında hafifçe artmış TSH seviyelerinin obezitenin sonucunda olabileceği bildirilmektedir (138). İtalya' dan bildirilen, obezite ile tiroid ilişkisini irdeleyen bir derleme yazısında, serbest T₄ ile obezite arasında negatif korelasyon, TSH ile fazla kilolar arasında zamanla artan pozitif korelasyon olduğu söylenmektedir (139). Obezite ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olduğu geçmişten bugüne söylenegelmiştir. Bu amaçla obez hastalardan tiroid otoantikörleri bakıldığında

literatürde bu oranın çocuklarda %12,5 ve erişkinde %10 ila %60 arasında olduğu yönünde yayınlar vardır (140,141). İtalya’ da 938 obez çocukla ve 6 aylık bir kilo kaybı programından sonra tekrar değerlendirme yapılan bir çalışmada, başlangıçta 120 hastada TSH yüksekliği saptanmış, TSH normal hastalarla yapılan kıyaslamada VKİ z skorunun ve serbest T₃ seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kilo kaybı programına alınan 64 hastanın 23 tanesi kilo vermeyi başarmış ve bu hastaların TSH ve serbest T₃ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme olduğu gösterilmiştir (142). Bir başka İtalya kaynaklı çalışmada, Mart 2004 ve Aralık 2007 tarihleri arasında 186 fazla kilolu ve obez çocuk takip edilmiş, 40 çocuk kontrol grubu olarak seçilmiş, bu hastalardan tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve tiroid otoantikorları bakılmış ve tiroid ultrasonografileri yapılmıştır. Bu hastalar 4 gruba ayrılmış, birinci grupta tiroid otoantikor pozitifliği ve Hashimoto açısından anlamlı ultrason (USG pozitif) bulgusu olan hastalar, ikinci grupta otoantikor pozitifliği olan ancak USG negatif hastalar, üçüncü grupta USG pozitif ancak otoantikorları negatif olan hastalar ve dördüncü grupta her ikisi negatif olan hastalar yer almıştır. Çalışmada birinci ve üçüncü gruplardaki hastaların TSH düzeylerinin ikinci ve dördüncü gruptaki hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve obez çocuklarda otoimmün olaylardan bağımsız olarak tiroid fonksiyonları ve yapısında değişkenlikler olabileceği sonucuna varılmıştır (143). Obez çocuklarda kilo kaybı öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonlarını inceleyen başka bir çalışmada 4,5-16 yaş aralığında 118 obez ve 107 normal kilolu çocuklar TFT ve leptin düzeyleri açısından kıyaslanmış, kontrole kıyasla obez çocuklarda TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. TFT ile leptin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (144). Nijerya’

da 56 tane obez çocuk ile yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi oranı %10,7 olarak tespit edilmiş, TSH ve trigliserit düzeylerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (145).

Çalışmamızda ürik asit düzeyi morbit obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla ilgili, Japonya’ da yapılan bir çalışmada 2005 ile 2008 yılları arasında 1028 obez çocuktan 213 tanesinde hiperürisemi saptanmış, hiperüriseminin erkek cinsiyet ve yaşla arttığı tespit edilmiştir (146). Japonya’ da konu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada önce 328 sağlıklı çocukta yaş gruplarına göre ürik asit normalleri bulunmuş, sonrasında 1687 obez çocukta hiperürisemi ve metabolik sendrom ile ilişkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak hiperürisemisi olan 328 çocuktan 98’ inde (%19,9) metabolik sendrom olduğu saptanmıştır (147). ABD’ de obeziteden bağımsız, hiperürisemi ile hipertansiyonun ilişkisini irdeleyen bir araştırmada serum ürik asit seviyesinin 5,5 mg/dl’ nin üzerinde olan hastaların %89’ unda hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir. Bu da primer hipertansiyonun erken tanısında ürik asit seviyelerinin yol gösterici olabileceği yönünde yorumlanmıştır (148).

Yaptığımız çalışmada morbit obezite ile karaciğer yağlanması, hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik olduğu saptandı. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde birçok yayına rastlanmaktadır. İtalya’ da yapılan bir çalışmada alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile metabolik sendrom arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmaya 29 NAFLD olan obez, 33 karaciğer tutulumu olmayan obez ve 30 kontrol hastası dâhil edilmiş, NAFLD’ si olan obez çocuklarda karotis intima kalınlığının arttığı ve her ikisinin birlikteliğinin çocuklarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski açısından önemli bir gösterge olduğu ifade edilmiştir (149). Japonya’ da yağlı karaciğer ile hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi

araştıran bir çalışmada yağlı karaciğerin göstergesi olarak ALT kullanılmış ve ALT' nin 35 IU/l' nin üzerinde olduğu durumlarda hastada yağlı karaciğer hastalığı olduğu kabul edilmiştir. Çalışmada, 228 obez hastanın %24,1' inde ALT >35 IU/l gelmiş ve ALT, yağlı karaciğer hastalığıyla birliktelik yönünden AKŞ, insülin direnci indeksi, kan yağları dâhil tüm parametrelerden daha anlamlı olarak görülmüştür. (150) ALT' yi konu alan bir diğer çalışmada, 392 obez hastada, ALT, insülin duyarlılığı ile ilgili parametrelerle birlikte irdelenmiş, beraberinde kan yağları, adipositokinler ve enflamasyon göstergesi biyomarkırlar da taranmıştır. 72 hastada yağlı karaciğer hastalığının varlığı MR ile kanıtlanmıştır. Sonucunda %14 hastada yükselmiş ALT değeri saptanmış (>35 IU/l), artmış ALT değerleri, azalmış insülin duyarlılığı ve artmış serbest yağ asidi, trigliserit ile ilişkili bulunmuştur (151). İtalya' da tiroid fonksiyonları ile yağlı karaciğer arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada 402 fazla kilolu ve obez hasta ele alınmış, 88 hastada (%21,9) artmış TSH seviyeleri elde edilmiş ve sonuç itibarı ile artmış TSH seviyelerinin hepatosteatoz ve bozulmuş glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (152). Havaii 195 hastanın 167' sinde ALT değerleri yüksek olarak saptanmış, 167 hastanın 105 tanesinde (%63) yağlı karaciğer hastalığı tespit edilmiştir. Bu oran metabolik sendromun diğer bileşenlerinde olan oranlardan daha yüksektir (153).

Bizim çalışmamızda morbit obez, obez, fazla kilolu ve kontrol grubundaki hastaların IGF-1 ve IGFBP3 değerleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Son yıllarda IGF-1' in obeziteyle ilişkisi irdelenen fazla sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada 50 obez ve 55 normal kilolu hastanın Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri çalışılmış, obez çocuklarda artmış IGF-2, IL-6 ve TNF-alfa değerleri ile azalmış IGFBP1, IGFBP2

değerleri tespit edilmiştir. Ayrıca obez hastalarda IGF-1/IGFBP3 oranının normal kilolulara oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (154). Bir başka çalışmada hepatosteatoz ile IGF-1' in ilişkisi irdelenmiş, sonucunda IGF-1' in, steatozun derecesinin arttığı hasta grubunda daha düşük değerlerde izlendiği tespit edilmiştir. Şiddetli steatoz ile hafif orta steatozdaki IGF-1 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu elde edilen veriler arasındadır ($p < 0,05$) (155). Avustralya' da yapılan bir çalışmada bizim parametrelerimiz arasında yer almayan IGFBP2 düzeylerine bakılmış, obezlerde IGFBP2 düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiş, bununla ilgili ilerideki araştırmaların çocukluk çağı obezitesinin ilerideki morbiditesi açısından yol gösterici olabileceği düşüncesine yer verilmiştir (156). Çin' de adölesanların kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde IGF-1 ve IGFBP3' ün yerini araştıran bir çalışmada, 2012 tane 12-19 yaş arası çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Hem IGF-1, hem de IGFBP3 ile erkeklerde bel çevresi, açlık insülini ve hemoglobin, kızlarda ise sistolik kan basıncı, serum kreatinini, açlık insülini ve hemoglobin arasında bağımsız bir birliktelik olduğu tespit edilmiştir (157). ABD' de yapılan ve 49 Afrika-Amerikalı ve 77 Latin kökenli adölesanlarda IGF-1 ve IGFBP1' in obezite ile ilişkisi araştıran çalışmada, IGF-1 ve IGFBP1 ve IGFBP3 düzeylerine bakılmıştır. IGF-1 ve IGFBP1, VKİ ile ters körele olarak bulunmuş, ayrıca ırklar arası farklılıkların olduğuna dikkat çekilmiştir (158). Konuyla ilgili bir erişkin çalışması Norveç' te yapılmıştır. Orta yaşlı fazla kilolu ve obez bireylerle yapılan bir çalışmada 318 hastaya haftalık 40.000 ya da 20.000 ünite kolekalsiferol veya plasebo bir yıl süre ile verilmiş, başlangıçta hastaların IGF-1 ve IGFBP1 ve IGFBP3 düzeylerine bakılmıştır. Şiddetli obezitesi olan hastaların serum 25(OH)D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit edilmiş, bunun yanında 25(OH)D düzeyleri arttıkça lineer olarak IGF-1/IGFBP3 oranının

düştüğü görülmüştür (159). Bu çalışma çocukluk çağı obezitetlerinde de yapılmaya adaydır.

Çalışmamızda, obez hastalarla kontrol grubundaki çocukların yaş ortalamaları arasında farklılık mevcuttu. Bunun sebebi, daha küçük yaştaki sağlıklı çocukların ebeveynlerinin kan testleri konusunda korumacı bir tavır sergilemeleri idi. Dolayısı ile tüm yaş grupları birlikte ele alındığında, obezite ile tiroid volümü arasında yaş grupları istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak yaş aralığı 12-18 yaş olacak şekilde gruplar arasında eşitlendiğinde morbit obez hastalar ile normal kilolu çocukların tiroid volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi. Çin’de yapılan bir çalışmada 880 çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların 327 tanesi obez, 242 tanesi fazla kilolu ve 212 tanesi kontrol olarak tespit edilmiştir. Sonrasında fazla kilolu ve obez olanlar tiroid otoantikörleri ve tiroid ultrasonografilerine göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda TSH, sT₃ düzeyleri ve tiroid volümü, VKİ ile pozitif korelasyon göstermektedir (160). 4-9 yaş arası Danimarkalı çocukların içerisinde olduğu bir çalışmada, 2006-2007 yıllarında 902 çocuk değerlendirmeye alınmış, 896 tiroid USG yapılmış, 857’ sinde tiroid volümü hesaplanmış, 16’ sında tiroid hastalığının saptanmış olması ve 12’ sinde puberte gelişmiş olması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Sırasıyla VKİ, boy, kilo ve yaşla tiroid volümü arasında korelasyon saptanmıştır. VKİ’ si +2 SDS’ nin üzerinde çocukların tiroid volümleri anlamlı olarak daha fazla saptanmış, tiroid volümü (TV) ile IGF-1 ve IGFBP3 arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (161). İtalya’ dan tiroid fonksiyonları ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir derleme yazısında, bazı yayınlarda TV ile obezite arasında korelasyon olduğunu bildirir ifadeler olduğu, bunun yanında obez çocuklarda Hashimoto tiroiditi benzeri USG bulgularının da olabileceği belirtilmektedir (162).

Bizim yaptığımız çalışmada da yaş grupları eşitlendiğinde IGF-1 ile tiroid volümleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($r=0,216$, $p=0,004$). Tiroid volümünün obeziteyle ilgisini belirtir bir erişkin çalışması Türkiye’ den bildirilmiştir. 98 obez ve 31 obez olmayan premenopozal, ötiroid kadının dâhil edildiği çalışmada TV ile vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ ağırlığı ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon olduğu, kadınların %10 tartı kaybının ardından TV’ sinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (163). Aslında çocukluk çağında tüm dünyada da obezite ile tiroid volümü arasındaki ilişki çok irdelenmemiştir. Bunun nedeni çocukluk çağında tiroid volümünün yaşlara göre ve aynı yaş grubunda da boy, puberte durumu gibi diğer değişkenlere göre değişiklik göstermesi ve geniş aralıklı değerlerin varlığıdır. Ülkemizde Taş ve ark. (164) tarafından sağlıklı çocuklarda tiroid volümlerinin gösterildiği çalışmada özellikle Türk çocuklarında 12 yaşından sonra tiroid volümleri ortalamasının bir önceki yaş grubunun yaklaşık 2 katına çıktığı, buna karşın çok geniş bir aralığın olduğu bildirilmektedir. Yaptığımız çalışmada da her ne kadar obez hastalar ile kontrol grubundaki çocukların tiroid volümleri arasında anlamlı fark tespit edilmemişse de, sonrasında sadece 12 yaşından büyük, pubertal çocuklar ele alındığında, morbit obez çocukların tiroid volümlerinin kontrol grubundakilere kıyasla daha büyük olduğu ortaya koyulmuştur. Bunun mekanizmasının ortaya konması gerekmektedir. Bazı adipositokinlerin sodyum iyodin simporter mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği ve insan tiroid hücreleri ile FRTL-5’ te iyodun alınma aktivitesini engellediği ve bu yüzden dokunun TSH’ ye direnç geliştirip TSH yüksekliklerine sebep olabildiği düşünüldüğünde (165-167), aynı mekanizma ile iyot alımının artırılması hedeflenerek tiroid hücre sayısında geçici bir artış olabileceği düşünülebilir. Bir başka hipotez olarak da yüksek insülin düzeylerinin tiroid hücre proliferasyonuna etkili

olabileceğidir. Bilindiği gibi tiroid hücre proliferasyonu ve endokrin fonksiyonları üzerine en etkili regülatuvar etken TSH' dir. TSH' nin reseptörüne bağlanması ile siklik adenozin 3,5 monofosfat (cAMP) aktive olur ve bu da protein kinaz A (PKA)' yı aktive ederek hücre proliferasyonu üzerine etkili genleri indükler. Bununla birlikte, hücre proliferasyonuna sebep olan bir diğer etki de, insülin ve IGF-1 ile aktive olan, mitojenler ile aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinositol 3 kinazın (PI3K) mitojenik aktivitesidir (168). Dolayısıyla her ne kadar kontrol grubu ile hastaların IGF-1 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış olsa da, morbit obez hastaların normal kilolu çocuklara oranla insülin düzeyleri oldukça yüksektir. Tiroid hücreleri, insülinin etkisi ile proliferere olmuş ve morbit obez hastalarda tiroid hacmi artmış olabilir.

Çalışmamız, adölesan yaş grubunda obezler ve sağlıklılar arasında tiroid volüm farkı olduğunu tespit eden literatürdeki ilk çalışma olmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Obez hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında vücut ağırlığı, boya göre ağırlık, yaşa göre ağırlık, VKİ ile bel çevresi, kalça çevresi, triseps cilt altı yağ kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptandı.
2. Obez hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında, AKŞ, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST, TSH, serbest T₄, ACTH, kortizol, IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.
3. Obez hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında, trigliserit, ALT, serbest T₃ ve insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı.
4. Morbit obezitesi olan hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında akantozis nigricans görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı.
5. Metabolik sendrom görülme sıklığına bakıldığında morbit obezitesi olanlar ile kontrol grubu arasında açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı.
6. İnsülin direnci ele alındığında, hem fazla kilolu, hem obez, hem de morbit obez hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında her biri ile kontrol grubu arasında açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı.
7. Hashimoto tiroiditinin kız: erkek oranı 4:1 olarak tespit edildi.
8. Hashimoto tiroiditin görülme sıklığı açısından obez hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.
9. Hashimoto tiroiditi benzeri USG bulgusu açısından obez hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

10. Hepatosteatoz ile morbit obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı.
11. Hepatosteatoz ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı.
12. Gruplar arasında IGF-1/IGFBP3 oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
13. Hepatosteatozun derecesi ile IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
14. 12 yaşından büyük, pubertal morbit obez hastalar ile kontrol grubundaki vakaların tiroid volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya kondu.
15. 12 yaşından büyük, pubertal morbit obez hastalar ile kontrol grubundaki vakaların TSH ve IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.
16. Hastalar ile kontrol grubundaki vakaların boyları kıyaslandığında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.
17. VKİ ile tiroid hacmi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edildi.
18. VKİ ile ALT arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu tespit edildi.
19. IGF-1 ile VKİ arasında bir korelasyon olmadığı saptandı.
20. IGF-1 seviyesi ile tiroid hacmi arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptandı.
21. ALT ile hepatosteatoz arasında pozitif yönde korelasyon varlığı tespit edildi.
22. Hepatosteatoz ile akantoz arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

7. KAYNAKLAR:

1. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004; 173–177.
2. World Health Organisation. The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response. Report of WHO consultation. 2007 <http://www.euro.who.int/document/mediacentre/fs1305e>
3. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1853–1878.
4. International obesity task force data, based on population-weighted estimates from published and unpublished surveys, 1990–2002 using IOTF-recommended cut-offs for overweight and obesity. <http://www.who.int>. Accessed 2008.
5. Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):1–7. doi: 10.4274/jcrpe.506.
6. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001;138:469–473.
7. WHO global infobase: data on overweight and obesity, mean BMI, healthy diets and physical inactivity. WHO Bulletin, Mart 2011.
8. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6–9-year-old children. *Pediatr Obes.* 2012. doi: 10.1111/j.2047–6310.2012.00090.x. [Epub ahead of print]

9. Huth PJ, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Park K, Auestad N. Major food sources of calories, added sugars, and saturated fat and their contribution to essential nutrient intakes in the U.S. diet: data from the national health and nutrition examination survey (2003--2006). *Nutr J.* 2013;12(1):116. [Epub ahead of print]
10. Li P, Yang F, Xiong F, Huo T, Tong Y, Yang S, et al. Nutritional status and risk factors of overweight and obesity for children aged 9–15 years in Chengdu, Southwest China. *BMC Public Health.* 2012;12:636. doi: 10.1186/1471-2458-12-636.
11. Taheri F, Hassanzadeh Taheri MM, Kazemi T, Nazari A, Sharifzadeh G. Prevalence of overweight and obesity in preschool children (2–5 year-olds) in Birjand, Iran. *BMC Res Notes.* 2012;5(1):529. [Epub ahead of print]
12. Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Başkan Gülnar S, Adıyaman P ve ark. Ankara’da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2005;58: 163–166.
13. Akış N, Pala K, İrgil E, Aydın N, Aksu H. Bursa İli Orhangazi İlçesi 6 Merkez İlköğretim Okulunda 6–14 Yaş Grubu Öğrencilerde Kilo Fazlalığı ve Obezite. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2003;29(3):17–20.
14. Semiz S, Özdemir ÖMA, Sözeri Özdemir A. Denizli Merkezinde 6–15 Yaş Grubu Çocuklarda Obezite Sıklığı. *Pamukkale Tıp Dergisi.* 2008;1: 1–4.
15. Ece A, Ceylan A, Gürkan F, Dikici B, Bilici M, Davutoğlu M ve ark. Diyarbakır ve Çevresi Okul Çocuklarında Boy Kısalığı, Düşük Ağırlık ve Obezite Sıklığı. *Van Tıp Dergisi.* 2004;1(4):128–136.
16. Gözü A. Mardin İli İlköğretim Okullarında 6–15 Yaş grubu Öğrencilerde Kilo Fazlalığı ve Obezite Prevalansı. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2007;5(1):31–35.
17. Metinoğlu İ, Pekol S, Metinoğlu Y. Kastamonu’da 10–12 Yaş Grubu Öğrencilerde Obezite Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2012;3(2):24-27.
18. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity; cross sectional study. *BMJ.* 1999;319: 147–150.

19. Nan C, Guo B, Warner C, Fowler T, Barrett T, Boomsma D. Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood. *Eur J Epidemiol.* 2012;27: 247–253.
20. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(6):1308–1313.
21. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *Sted.* 2002;11: 8-10.
22. Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet.* 1998;20(3):304-308.
23. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Metab Clin North Am.* 1996;25(4):871-885.
24. Poskitt C, E.M.E, Obese from infancy, A-Revaluation, *Topics in Pediatrics.* 1980;2: 81-89.
25. Dietz WH, Bandini LG, Morelli JA, Peers KF, Ching PL. Effects of Sedantary Activities on Resting Metabolic Rate. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 556–559.
26. Dursun A. Obezite. Ed: Kale G. *Sosyal Pediatri III-IV.* 2003; 25 (3-4): 277-297.
27. Uz G. Şişman Bireylerde Çiğ Havucun Serum Lipitleri ve Kolon Fonksiyonuna Etkisi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1991.
28. Günöz H. Şişmanlık. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatri 3Baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002;221-226.
29. Cinaz P, Bideci A, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S(Ed.), *Pediatric Endokrinoloji,1.Basım, Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1.* 2003; 487– 505.
30. Sothorn MS, Gordon ST. Prevention of Obesity in Young Children: A Critical Challenge for Medical Professionals. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(2):101-11.

31. Francesco B, Haik N. ve Tim L. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, WHO, Denmark, 2007.
32. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri. 1999; 441 – 450.
33. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. Lancet. 2001; 357:505–508.
34. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obezite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2000; 83-97.
35. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children' s food consumption during television viewing. Am J Clin Nutr. 2004;79: 1088-1094.
36. Alikışıfoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. Katkı Pediatri Dergisi. 2000;21(4): 475-481.
37. American Obesity Association Fact Sheet: http://www.obesity.org/subs/fastfacts/obesity_US.shtml. World Wide Web. 2004. 6–2–2004.
38. Tüzün M. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Mart İ Matbaacılık, 1999; 35-46.
39. Ernsberger P, Nelson D. Refeeding hypertension in dietary obesity. Am J of Physiology 1995; 254: 47–55.
40. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatr Clin North Am. 2001; 48: 909-930.
41. West DB. Genetics of obesity in humans and animal models. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25(4):801-813.
42. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action, thermogenesis and obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1994;8(3):481-507.

43. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Lifshitz F(ed): Obesity, diabetes mellitus insulin resistance and hipoglisemia. Informa healthcare USA, inc, New York: 2007; 1-37.
44. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci.* 1988;11(3):107-111.
45. Alikashiöglu M, Tunçbilek E. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000; 21: 507-512.
46. Kalra SP, Dube MG, PU S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev.* 1999;20: 68-70.
47. Bessesen DH. Neuroendocrine control of appetite. In: International symposium on a current review of pediatric endocrinology, Canada, 2001; 65-74.
48. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4753-4758.
49. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of *Agtr* leads to obesity in transgenic mice. *Nat Genet.* 1997;17(3): 273-274.
50. Clement K, Ferre P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res.* 2003;53(5): 721-725.
51. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1): 85-89.
52. Kishida K, Nagaretani H, Kondo H, Kobayashi H, Tanaka S, Maeda N, et al. Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306(1): 286-292.
53. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflamation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2697-2703.

54. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW. Influence of Persistent Obesity in Children on Cardiovascular Risk Factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1984; 69: 895-904.
55. Van Gaal LF, Mertens IL. Systemic effects of obesity. In: Kopelman PG, Stock MJ (eds). *Clinical Obesity*. Blackwell Science Ltd. 1998: 206-226.
56. Sinaiko A.R, Donahue R, Jacobs D. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. *Circulation*. 1999;99: 1471-1476.
57. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):10-14.
58. Mazicioglu MM, Yalcin BM, Ozturk A, Ustunbas HB, Kurtoglu S. Anthropometric risk factors for elevated blood pressure in adolescents in Turkey aged 11-17. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(11): 2327-2334.
59. Rizzo AC, Goldberg TB, Silva CC, Kurokawa CS, Nunes HR, Corrente JE. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents. *Nutr J*. 2013;12: 19. doi: 10.1186/1475-2891-12-19.
60. Zwiauer KFM. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 (1): 56-68.
61. Budak N, Oztürk A, Mazicioglu M, Yazici C, Bayram F, Kurtoglu S. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance were the most common criteria in 12- to 19-year-old adolescents. *Eur J Nutr*. 2010;49(4): 219-225.
62. Savar S, Taşar M.A, Tıraş U, Dallar Y. Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine*. 2008;47(1): 35-45.
63. Arı Z, Süzek H. Muğla Merkez Köylerindeki Bir Grup İlköğretim Okulu Öğrencisinde Serum Lipid Profili Ve Obezite Taraması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;9(2): 11-16.

64. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64: 672–678.
65. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346: 802–810.
66. Gortmaker SL, Hernandez B, Colditz GA, Peterson KE, Laird NM, Para-Cabrera S. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico city. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23(8): 845- 854.
67. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369:2059–2061.
68. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362–2374.
69. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and highdensity lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*. 2006; 48: 730–736.
70. Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr*. 2001;139:700–707.
71. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000. *Pediatrics*. 2005; 116:1122–1126.
72. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr*. 2006; 149:809–816.

73. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1684–1693.
74. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 911–919.
75. Thomson D, Edelsberg J, Colditz GA. Life time Health and Economic Consequence of Obesity. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2177–2813.
76. McCarty ME. Interleukin–6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline (In Process Citation). *Med Hypotheses*. 1999; 52: 465–67.
77. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. *Clinical Science*. 1996; 90: 243–253.
78. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46: 3–10.
79. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*. 1997; 46: 1001–1009.
80. Hood MY, Moore LL, Sundarajan-Ramamurti A. Parental eating attitudes and the development of obesity in children. The Framingham Children’ s Study. *Int J Obes (Lond)*. 2000; 24: 1319- 1325.
81. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21(4): 513-517.
82. Bramlage KS, Bansal V, Xanthakos SA, Kohli R. Fatty Liver Disease in Children—What Should One Do? *Indian J Pediatr*. DOI 10.1007/s12098-012-0826-5.
83. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1388–1393.

- 84.** Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14: 593- 600.
- 85.** Bilginturan N. Çocukluk yaşı obezitelelerinde tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000; 21(4): 527-536.
- 86.** Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. *Dizgi Tasarım, Baskı ve Cilt Mart Matbacılık.* İstanbul, 1999; 35-48.
- 87.** Yücesan S. Şişmanlık Ağırlık Kaybı ve Kontrolüne Yönelik Diyet Önerileri. 22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. Obezite Eğitim Kursu. Antalya, 1999; 50-62.
- 88.** Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. *Clinical Science* 1996;90: 243–253.
- 89.** Cinaz P. Obezitenin önlenmesi ve obez çocuğun izleminde birinci basamak hekimin rolü. 48. Milli Pediatri Kongresi özet kitabı, Samsun, 2004; 130–135.
- 90.** Stephen R. Daniels, Dona K. Arnett, Robert H. Eckel. Overweight in Children and Adolescents Pathophysiology, Consequences, Prevention and treatment. *Circulation.* 2005; 111: 1999–2012.
- 91.** Arslan P, Karağaoğlu N, Mercanlıgil S, Erge G. Yeterli-dengeli Beslenme ve Zayıflama Rehberi. Özgür Yayınları. İstanbul, 2001.
- 92.** Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocrine Reviews* 1999;20: 805–875.
- 93.** Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50: 1457–1461.
- 94.** Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr* 2001; 138: 499–504.

95. Guyton AC, Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. Textbook of Medical Physiology. 12. Philadelphia: Saunders, 2011;76(14): 907-915.
96. Di Laura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and Development. [yazan] Jameson JL Degroot LJ. Endocrinology. 4. Philadelphia: Saunders, 2001; 2: 1268-1289.
97. Kayaalp SO, Gürlek A. Tiroid ilaçları: Tiroid hormonları, Antitiroid ilaçlar, Tirotropin ve Tirotropin salıverici hormon. [yazan] Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Ankara: Pelikan yayıncılık, 2009; 79(2):1108-1125.
98. LaFranchi S. Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 564 Thyroid Development and Physiology. [book auth.] Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 18. Philadelphia: WB Saunders, 2007, 25: 2316-2318.
99. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid Autoantibodies. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2001; 30(2): 315-337.
100. Snyder PJ, Utiger RD. Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J Clin Endocrinol Metab. 1972; 34: 380-385.
101. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. Journal of Thyroid Research. 2010;2011: 675-703.
102. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 7: 481-493.
103. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. [book auth.] DeGroot LJ. Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders co, 1995: 726-741.
104. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. Ann Endocrinol (Paris). 2011;72(2):108-13. doi: 10.1016/j.ando.2011.03.019. Epub 2011.
105. LaFranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. Pediatric Annals. 1992; 21(1): 29-39.

- 106.**Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S. Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED).The natural history of euthyroid Hashimoto' s thyroiditis in children. *Journal of Pediatrics*. 2006; 149(6): 827-832.
- 107.**Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med*. 1994; 330: 190–192.
- 108.** Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med*. 1991; 91: 363-370.
- 109.** Chiesa A, Gruñeiro de Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergadá C. Final height in long-term primary hypothyroid children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11(1): 51–58.
- 110.**LaFranchi S. Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 566 Hypothyroidism. [book auth.] Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Philadelphia: WB Saunders, 2007; 566, 25: 2319-2327.
- 111.**Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile Autoimmune Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol and Metab*. 2007; 20: 961-970.
- 112.** Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul 1995; 43, 1: 55-68.
- 113.**Akamizu T, Amino N, DeGroot LJ. Chapter 8. Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid Disease Manager*. [Online] August 11, 2008. [Cited: Oct 13, 2011.]
- 114.**Öztürk A, Borlu A, Çiçek B, Altunay C, Ünalın D, Horoz D ve ark. 0-18 yaş çocuk ve adölesanlarda büyüme eğrileri. *Türk Aile Hek Derg*. 2011; 15(3): 112-129.
- 115.**Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazıcı C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than The Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Peadiatrics*. 2005;115:e500-03.

- 116.**Zaki ME, Mohamed SK, Bahgat KA, Kholoussi SM. Metabolic syndrome components in obese Egyptian children. *Ann Saudi Med.* 2012; 32(6):603-10. doi: 10.5144/0256-4947.2012.603.
- 117.** Suazo J, Hodgson MI, Obregón AM, Valladares M, Weisstaub G, Amador P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in obese Chilean children and association with gene variants of the leptin-melanocortin system. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 2:1-9. doi: 10.1515/jpem-2013-0084. [Epub ahead of print]
- 118.**Mehairi AE, Khouri AA, Naqbi MM, Muhairi SJ, Maskari FA, Nagelkerke N, et al. Metabolic syndrome among Emirati adolescents: a school-based study. *PLoS One.* 2013;8(2):e56159. doi: 10.1371/journal.pone.0056159. Epub 2013.
- 119.**Govindan M, Gurm R, Mohan S, Kline-Rogers E, Corriveau N, Goldberg C, et al. Gender Differences in Physiologic Markers and Health Behaviours Associated With Childhood Obesity. *Pediatrics.*2013. [Epub ahead of print]
- 120.**Santoro N, Amato A, Grandone A, Brienza C, Savarese P, Tartaglione N, et al. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes Facts.* 2013;6(1):48-56. doi: 10.1159/000348625. Epub 2013.
- 121.**Rank M, Siegrist M, Wilks DC, Langhof H, Wolfarth B, Haller B, et al. The Cardio-Metabolic Risk of Moderate and Severe Obesity in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2013; 163(1):137-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.020. Epub 2013.
- 122.**Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the Waist/Height Ratio in the Cardiometabolic Risk Assessment of Children Classified by Body Mass Index. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 2. pii: S0735-1097(13)00390-2. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.026. [Epub ahead of print]
- 123.**Altuncu ME, Kör Y, İrdem A, Başpınar O, Keskin M. Insulin Resistant and Metabolic Syndrome Frequency in Childhood Obesity. *Gaziantep Med J.* 2011; 17(1): 15-19.
- 124.**Monzani A, Rapa A, Fuiano N, Diddi G, Prodam F, Bellone S, et al. Metabolic Syndrome is Strictly Associated With Parental Obesity Beginning From Childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun 7. doi: 10.1111/cen.12261. [Epub ahead of print]

- 125.**Gupta N, Shah P, Nayyar S, Misra A. Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *Indian J Pediatr.* 2013;80(1):28-37. doi: 10.1007/s12098-012-0923-5. Epub 2013.
- 126.**Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013; 11(2):71-80. doi: 10.1089/met.2012.0122. Epub 2012.
- 127.**Kluczynik CE, Mariz LS, Souza LC, Solano GB, Albuquerque FC, Medeiros CC. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol.* 2012; 87(4):531-537.
- 128.**Nightingale CM, Rudnicka AR, Owen CG, Wells JC, Sattar N, Cook DG, et al. Influence of adiposity on insulin resistance and glyseミア markers among U.K. children of South Asian, black African-Caribbean, and white European origin: child heart and health study in England. *Diabetes Care.* 2013;36(6): 1712-1719. doi: 10.2337/dc12-1726. Epub 2013.
- 129.**Gherlan I, Vladiu S, Alexiu F, Giurcaneanu M, Oros S, Brehar A, et al. Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity. *Maedica (Buchar).* 2012; 7(3): 205-213.
- 130.**Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Ped. Research.* 2006;60:759-763.
- 131.**Moran A, Jacobs DRJ, Steinberger J, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation.* 2008; 117:2361-2368.
- 132.**Dai S, Fulton JE, Harrist RB, Grunbaum JA, et al. Blood lipids in children: age-related patterns and association with body-fat indices: Project heartBeat! *Am. J. Prev. Med.* 2009;37(1):56-64.
- 133.**Felszeghy E, Juhasz E, Kaposzta R, Ilyes I. Alterations of gluoregulation in childhood obesity--association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(9):847-853.

- 134.**Holst-Schumacher I, Nuñez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaría M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2):123-131.
- 135.**Tan FZ, Dong HM, Feng GH, Feng CL, Zeng Q, Dong SX, Wang Y, Zhou XY, Guo ZJ. Study on the relations between overweight, obesity, blood pressures, serum lipids and glucose in schoolchildren of Shijiazhuang. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2005;26(8):592-595.
- 136.**Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr.* 2000;136(3):365-369.
- 137.**Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in Obese Children Is Reversible after Weight Loss and Is Not Related to Lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):3088–3091.
- 138.**Samar K. Bhowmick, MD, Dasari G, Levens KL, Rettig KR. The Prevalence of Elevated Serum Thyroid-Stimulating Hormone in Childhood/Adolescent Obesity and of Autoimmune Thyroid Diseases in a Subgroup. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(7):773-776.
- 139.**Biondi B. Thyroid and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab,* 2010; 95(8):3614–3617.
- 140.**Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009;160:403–408.
- 141.**Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3965–3972.
- 142.**Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:8. doi: 10.1186/1472-6823-10-8.
- 143.**Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, et al. Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12):4749–4754.

- 144.**Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child* 2002;87:320–323.
- 145.**Emokpae MA, Adeleke SI, Uwumarongie HO. Subclinical hypothyroidism in childhood obesity and its correlation with lipoproteins. *Afr J Med Sci.* 2011;40(4):361-365.
- 146.**Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep.* 2010;2(1):e12. doi: 10.4081/pr.2010.e12.
- 147.**Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1051-1059. doi: 10.1080/15257770.2011.597370.
- 148.**Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003;42(3):247-252. Epub 2003.
- 149.**Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res.* 2008;63(4):423-427. doi: 10.1203/PDR.0b013e318165b8e7.
- 150.**Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(3):317-321.
- 151.**Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4287-94. Epub 2006.
- 152.**Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, Andreoli G, Bascetta S, Chiesa C. Hepatic Steatosis and Thyroid Function Tests in Overweight and Obese Children. *Int J Endocrinol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/381014>.
- 153.**St-Jules DE, Watters CA, Davis J, Waxman SH. Liver Disease Among Children in Hawai'i Diagnosed with Metabolic Syndrome. *Hawaii J Med Public Health.* 2013;72(5): 167-171.

- 154.**Street ME, Smerieri A, Montanini L, Predieri B, Iughetti L, Valenzise M, et al. Interactions among pro-inflammatory cytokines, IGF system and thyroid function in pre-pubertal obese subjects. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(1):259-266.
- 155.**Mallea-Gil MS, Ballarino MC, Spiraquis A, Iriarte M, Kura M, Gimenez S, et al. IGF-1 levels in different stages of liver steatosis and its association with metabolic syndrome. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012;42(1):20-26.
- 156.**Sabin MA, Russo VC, Azar WJ, Yau SW, Kiess W, Werther GA. IGFBP-2 at the interface of growth and metabolism--implications for childhood obesity. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;8(4):382-393.
- 157.**Kong AP, Choi KC, Wong GW, Ko GT, Ho CS, Chan MH, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and cardiovascular risk factors in adolescents. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(3):263-269. doi: 10.1258/acb.2011.010267. Epub 2011.
- 158.**Alderete TL, Byrd-Williams CE, Toledo-Corral CM, Conti DV, Weigensberg MJ, Goran MI. Relationships between IGF-1 and IGFBP-1 and adiposity in obese African-American and Latino adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):933-938. doi: 10.1038/oby.2010.211. Epub 2010.
- 159.**Kamycheva E, Berg V, Jorde R. Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. *Endocrine*. 2013;43(2):412-418. doi: 10.1007/s12020-012-9825-6. Epub 2012.
- 160.**Chen H, Zhang H, Tang W, Xi Q, Liu X, Duan Y, Liu C. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(5-6):489-496. doi: 10.1515/jpem-2012-0299.
- 161.**Boas M, Hegedüs L, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L, Main KM. Association of thyroid gland volume, serum insulin-like growth factor-I, and anthropometric variables in euthyroid prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4031-4035. doi: 10.1210/jc.2009-0939. Epub 2009.
- 162.**Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):40-44. doi: 10.4274/jcrpe.856. Epub 2012 Nov 1.

- 163.** Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(2):258-262.
- 164.** Taş F, Bulut S, Eğilmez H, Oztoprak I, Ergür AT, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22(4):375-379.
- 165.** Ajjan RA, Watson PF, Findlay C, Metcalfe RA, Crisp M, Ludgate M, et al. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokins found in autoimmunity. *J Endocrinol*. 1998;158: 351-358.
- 166.** Pekary AE, Hershman JM. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na⁺/I⁻ symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 1998;139: 703-712.
- 167.** Pekary AE, Levin SR, Johnson DG, Berg L, Hershman JM. Tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa) and transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) inhibit the expression and activity of Na⁺/K⁺ATPase in FRTL-5 rat thyroid cells. *J Interferon Cytokine Res*. 1997; 4:185-195.
- 168.** Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont JE, Roger PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models, *Endocr. Rev*. 2001;22: 631-656.

Ek 1:

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Morbid Obezite, Metabolik Sendrom Ve Genetik Anomalilerin Eşlik Ettiği Obez Çocuklarda Tiroid Fonksiyonları, Otoimmün Tiroid Bozuklukları Ve Tiroid Volümünün Değerlendirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	42			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet Keskin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

Ek 2:

OBESİTE TAKİP FORMU

1. **Tarih:**
2. **Adı Soyadı:**
3. **Dosya No:**
4. **Doğum tarihi:**
5. **Telefon numarası:**
6. **Geldiği yer:**

1. Ölçüm değerleri:

Boy	Ağırlık	TA	Ağırlık SDS	Rölatif tartı	VKİ	VKİ Persentil	Bel çevresi	Kol çevresi	Triseps yağ kalınlığı

2. Laboratuvar değerleri:

AKŞ	T. kolesterol	LDL	HDL	VLDL	Trigliserit

TSH	fT3	fT ₄	Tirogl.	AT	ATPO	AST	ALT

İnsülin	ACTH	Kortizol	BH	IGF-1	IGFBP3	HOMA-IR

3. Karaciğer USG:

	Var/Grade I	Var/Grade II	Yok
Hepatosteatoz			
Parankim ekojenitesinde artış			

4. Tiroid USG (Tiroid hacimleri ve boyutları mutlaka bildirilecektir):

Tiroid volümü	Sağ lob	Sol lob	Toplam

5. Akantozis nigrigans:

Akantosis nigrigans	Var	Yok

6. Ek Bulgular (Eşlik eden hastalık ya da bildirilmesi gereken bulgular not edilecek):