

99.114.001
Uzmanlık

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

**DOĞU KARADENİZ BÖLGESİNDEKİ SAĞLIKLI ve OBEZ ÇOCUKLARDA
SERUM LEPTİN SEVİYESİNİN YAŞ, CİNSİYET, PUBERTEL GELİŞİM ve
METABOLİK/ HORMONAL DURUM İLE İLİŞKİSİ**

**THE RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM LEPTIN LEVELS AND AGE,
GENDER, PUBERTAL DEVELOPMENT, METABOLIC / HORMONAL STATE
OF HEALTY AND OBESE CHILDREN IN EASTERN BLACK-SEA REGION**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yasemin İŞİK

TRABZON-2001

*TEZ UZM TIP 31 151

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

DOĞU KARADENİZ BÖLGESİNDEKİ SAĞLIKLI ve OBEZ ÇOCUKLARDA
SERUM LEPTİN SEVİYESİNİN YAŞ, CİNSİYET, PUBERTEL GELİŞİM ve
METABOLİK / HORMONAL DURUM İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Yasemin IŞIK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşenur ÖKTEN

TRABZON-2001

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Obezitenin Tanımı.....	2
2.2 Obezitenin İnsidansı.....	2
2.3 Obezitenin Fizyopatolojisi.....	3
2.4 Leptin.....	4
2.5 Leptin-Obezite İlişkisi.....	6
2.6 Obezite ve Leptinin Endokrin Sisteme Etkisi.....	8
2.7 Obezitenin Sınıflandırılması.....	10
2.8 Obezitenin Tanı Yöntemleri.....	12
2.9 Obezitenin Ayırıcı Tanısı.....	13
2.10 Obezitenin Komplikasyonları.....	14
2.11 Obezitede Tedavi.....	16
3. MATERYAL VE METOD.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	36
7. ÖZET.....	38
8. SUMMARY.....	39
9. KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
BMI: Vücut kitle indeksi
BOS: Beyin omurilik sıvısı
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon
Db: Diabetes gen
DNA: Deoksiribonükleik asit
FSH: Folikül uyarıcı hormon
GH: Büyüme hormonu
GHRH: Büyüme hormon salgılatıcı hormon
GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon
HDL-kol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
IGF-1: İnsüline benzer büyüme faktörü-1
JAK: Janus kinaz
LDL-kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LH: Lüteinize edici hormon
MCH: Melanin konsantre edici hormon
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
NPY: Nöropeptid Y
Ob: Obese gen
OB-RL: Uzun tip leptin reseptörü
OB-Rs: Kısa tip leptin reseptörü
STAT: Sinyal taşıyan ve transkripsiyonu aktive eden motifler
T₃: Triiyodotironin
T₄: Tiroksin
TG: Trigliserit
TNF α : Tümör nekrozis faktör alfa
TRH: Tiroid serbestleştirici hormon
TSH: Tiroid uyarıcı hormon
VLDL-kol: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

1. GİRİŞ

Obezite, enerji harcanmasının alımından az olduğu durumlarda ortaya çıkan, vücutta yağ depolarının artması halidir (1). Obezite son yıllarda batı toplumlarında epidemik oranlara ulaşmıştır. Çocukluk döneminde başlayan obezite erişkin dönemde de devam ediyorsa beraberinde gelişen komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle obezitenin pediatrik yaş grubunda önlenmesi önem kazanmıştır. Obezite, etyolojiye göre besin alım-kullanım dengesizliğine bağlı basit obezite, metabolik-hormonal bozukluklara bağlı sekonder obezite ve genetik sendromlar ile birlikte olan obezite olmak üzere üçe ayrılır. Çocukluk döneminde görülen obezitenin büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit obezite (eksojen obezite) olarak adlandırılır (2,54).

Vücudumuza alınan besinlerin enerji olarak kullanımı ve depolanması pek çok düzenleyici mekanizma ile gerçekleştirilir. Obezitede bu mekanizmalar zincirinde bozulma vardır. Son yıllarda tüm bu düzenleyici mekanizmaların genetikten etkilendiği gösterilmiş ve obeziteye neden olan beş gen tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi obese gen (ob) ve bu genin ürünü olan leptindir. İnsandaki genomu 7q31.3 lokalizasyonundadır ve 1994'te Zhang tarafından tanımlanmıştır. Leptin kahverengi ve beyaz yağ hücrelerinde daha çok olmak üzere pek çok doku ve organdan salınarak vücudun enerji depoları hakkındaki bilgileri beyne ulaştırır. Etkisini beslenmenin kuvvetli bir uyarıcısı olan nöropeptid Y (NPY)'nin salgılanmasını ve aktivitesini düzenleyerek göstermektedir (1,3). Leptinin keşfinden sonra obeziteyle ilgili pek çok görüş ortaya atılmıştır. Bunlardan en önemlisi beyin omurilik sıvısı (BOS)'a leptinin transportunda doygunluk mekanizmasının olduğu, leptin rezistansının geliştiği ve sonuçta kompanzatuvar olarak leptin seviyesinde yükselmenin devam ettiği şeklindedir. Ayrıca vücutta pek çok hormonal, metabolik fonksiyonları düzenlediği, endokrin rolü yanında otokrin ve parakrin rolü de olduğu bilinmektedir (4). Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesindeki sağlıklı ve obez çocuklarda leptin seviyesinin yaş, cinsiyet, pubertel gelişim ve metabolik/hormonal durum ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezitenin Tanımı

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen enerji metabolizması bozukluğudur. Vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık nedeni yoktur. Alınan enerji harcanandan fazladır ve kronik bir enerji dengesizliği söz konusudur. Çocukluk döneminde görülen obezite ileri yaşlarda da devam ediyorsa morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Erişkinlerde obezite tedavisi yüz güldürücü olmadığı gibi, kilo veren erişkin obezlerin tedaviden beş yıl sonra %5'inden azının bu kiloları koruyabildikleri, %62'sinin verdikleri tüm kiloları yeniden aldıkları gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı obezitenin pediatrik yaş grubunda önlenmesi önem taşımaktadır (2).

Çocuk ve infantlarda obezitenin standart bir tanımı henüz yoktur. Geleneksel olarak obezite, ağırlığın en az altı ay süreyle 90. persentilin üzerinde olması ya da çocuğun boyuna göre olması gereken ağırlığın %120'sinden fazla olması şeklinde tanımlanır. Morbid obezite de ise boya göre olması gereken ağırlık 95. persentilin üzerinde ve son altı aydaki ortalama ağırlık olması gerekenin %140 ve üzerindedir (2,5).

2.2 Obezitenin İnsidansı

Amerika'da yapılan çalışmalar (Third National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES-III) obezitenin tüm çocuk ve adölesanların %20-27'sini, erişkinlerin %33'ünü etkilediği ve prevalansının giderek arttığını bildirmiştir. Obezite insidansında 1976'dan 1987'ye kadar 6-11 yaş grubunda %54, 12-21 yaş grubunda ise %64 artış vardır. Obez adölesanların %80'i obez erişkin olmakta ve bunlar 55 yaş sonuna dek eşlik eden değişik sağlık sorunlarıyla beraber yaşamlarına devam etmektedir. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi (hazır gıdalarla beslenme, çikolatalı, hamur işi yiyeceklerin tüketilmesi, hızlı yemek yeme v.s.) diyetteki yağ oranının artması, aktivitenin azalması (televizyon ve bilgisayar kullanımı, ulaşımın arabalarla gerçekleşmesi v.s.) gibi nedenler 10-20 yıllık süre içinde obezite prevalansında artışa neden olmuştur (2,5,6). Ayrıca ırk, cins, yaş, eğitim, sosyoekonomik durum da obeziteyi etkilemektedir. Eğitim durumu ve

obezite prevalansı arasında ters bir orantı vardır. Gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik durumdaki ailelerde ve çocuklarında obezite sık iken, gelişmekte olan ülkelerde ekonomik düzeyi yüksek ailelerde fazladır. Türkiye’de, Ankara’da yapılan bir çalışmada obezite oranı %4.2 tespit edilmiş ve bu oran düşük sosyoekonomik seviyedeki ailelerde daha fazla bulunmuştur. Çocuğun her iki ebeveyni obez ise %80, yalnız bir ebeveyni obez ise %40 obez olma riski vardır. Ebeveynler obez değil ise risk %7’dir. Bazı araştırmalara göre ise obez annelerin çocukları obez olmayan annelerin çocuklarından iki-üç kat daha obezdir (2,6-8).

2.3 Obezitenin Fizyopatolojisi

Vücut ağırlığının ve yağ depolarının düzenlenmesi kompleks bir işlemdir. Bu düzenleme karmaşık nöral, endokrin ve parakrin düzenleyici yolları içerir. Metabolik faktörler, diyet ve fiziksel aktivite olmak üzere üç majör faktör vücut ağırlığını düzenler. Toplam enerji harcanması içindeki istirahat enerji harcanması, gıdaların termik etkisi ve aktivite ile ilişkili enerji harcanması metabolik faktörlerin rolünü belirler. Herbir etkenin obeziteye katkısı değişken olup en az %10’u ise gıdaların termik etkisinden gelir. Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitedeki azalmanın diyetteki yağ değişimine oranla daha fazla obeziteye sebep olduğunu göstermiştir (5,9,10).

Vücuttaki enerji depolarının harcanması ve gıda alımı hakkındaki bilgi birçok uyarı ile hipotalamusa iletilir. İletilen bu bilgiler ışığında beyin, enerji homeostazını düzenlemede en önemli organ olup üç mekanizmayla bunu gerçekleştirir. Bunlar açlık ve tokluk hissinin ayarlanması, enerji tüketim hızının düzenlenmesi ve enerji depolanmasında rol alan hormonların salgılanmasıdır. Hipotalamusun ventromedial çekirdeğinin uyarılması gıda alımını inhibe ederken, lateral çekirdeğin uyarılması gıda alımını arttırmaktadır (11,12). Ayrıca hipotalamustan salınan çeşitli nörotransmitterler, hormonlar ve biyolojik moleküller enerji homeostazisinde rol oynarlar. Bunlar insülin, serotonin, glukagon, büyüme hormonu (GH), kortizol, epinefrin, nöropeptit Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH), ürokortin, glukagon benzeri peptid I, bombesin, galanin ve somatostatindir. Kontrol sisteminin temelinde şu görüşler vardır:

- Vücutta her gıda farklı şekilde kullanılmaktadır.
- Her gıda çeşidinin belli bir dengeye ulaşması ayrı ayrı zaman gerektirir ve alınacak miktar vücudun depolama kapasitesi ile ilgilidir.

- Yüksek yağlı diyetten sonra yağ oksidasyonundaki farklılık genetikten kaynaklanır.

- Fiziksel güç harcamak, kaslarda yağ asidi oksidasyonunu artırır. Dolayısıyla düzenli egzersiz obeziteye eğilimi düşürebilir (2,13).

Yukarıda anlatılan mekanizmalar zinciri genetikten etkilenmektedir. Son yıllarda genetikteki gelişmelere paralel olarak obezitenin nedenleri ve tedavisi konusunda önemli gelişmeler olmuş ve obeziteye neden olan beş gen tanımlanmıştır. Bunlar agouti gen, fat gen, obese gen, tubby gen ve diabetes gendir. Bunlardan en önemlisi obese gen (ob) ürünü olan ve bir hormon olduğu kabul edilen leptindir (14,15). Mendel kanunlarına göre geçiş gösteren bu genlerin kromozomal lokalizasyonu ve obezite ile sonuçlanan mutasyonlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo –1 : İnsanda Mendel Tipi Kalıtım Gösteren Obezite Mutasyonları (16)

İsim	Genetik Geçiş	Kromozomdaki Yeri	Obeziteye Sebep Olan Mutasyon
Agouti Gen	Baskın	20q13	Promotor Bölgede
Fat Gen	Çekinik	16q22-24	Missense (ser202pro)
Obese Gen (ob)	Çekinik	7q31	Nonsense(Arg 105)
Tubby	Çekinik	11p151	İntron Bölgede
Diabetes (db)	Çekinik	1931	“Splicing” hatası

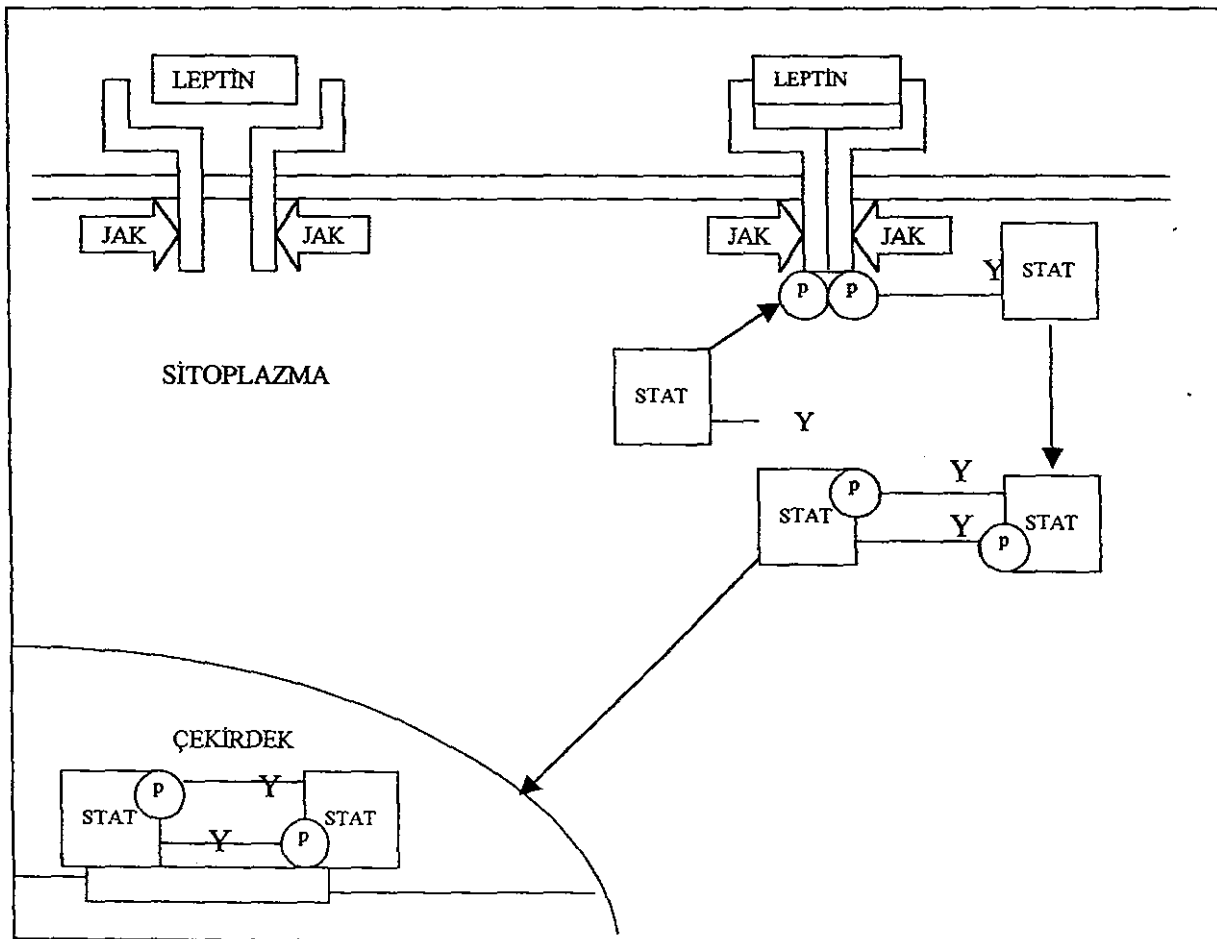
2.4 Leptin

Yunanca zayıflatıcı leptos kelimesinden üretilen, yağ hücresi ve diğer birçok dokuda ob gen tarafından tanımlanan bir polipeptittir. İnsan rekombinant leptini E.coli bakterisinden elde edilir (17,18). Bu gen insanda 7q31.3 lokalizasyonundadır ve üç ekson ve iki intron içerir. Başlangıçta 167 aminoasitten oluşan leptinin 21 aminoasitlik sinyal kısmı ayrıldıktan sonra 146 aminoasitlik bölümü fonksiyonel protein olarak sekrete edilir. Yapısal olarak hematopoetik sitokinlere benzeyen leptin, 4 α sarmal yapar ve Cys 96 ile Cys 146 arasında disülfid bağı ile bu yapı sağlamlaştırılır (19-22).

Leptin reseptörü ise; rekombinant ve çözünür olarak COS7 hücrelerinden elde edilir. Bu reseptörün glikoprotein 130 alt birimi ile interlökin reseptörleri belirgin yapısal benzerlik gösterir. Hücre membranından geçerken hem hücre içinde hem de hücre dışında bölümler oluşturur. Bilinen leptin reseptör izoformları OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re’dir. Hipotalamusta bulunan leptin reseptörleri ise OB-Ra, OB-Rb’dir. Ayrıca leptin

reseptörü kalp, böbrek, karaciğer, iskelet kası, testis ve adipoz dokuda da bulunur. Uzun tip (OB-RL) reseptörlerin leptin ile bağlanması sonucunda gen transkripsiyonu meydana gelirken, orta tip reseptörlerin leptinin BOS bariyerini aşmasında rolleri olduğu, kısa tip reseptörlerin (OB-Rs) ise taşıyıcı protein olarak rol oynadığı düşünülmektedir (9,23-25). Kan beyin bariyeri ve kan BOS bariyerini kolaylaştırılmış difüzyon ile aşan leptin, reseptörüne bağlandığında dimerizasyon sağlar ve reseptöre bağlı janus kinazlar (JAK), reseptörün sitoplazmik kısmında olan tirozini (Y) fosforile eder. Böylece sinyal taşıyan ve transkripsiyonu aktive eden motifler (STAT), proteinlerde fosfotirozin bölgeleri oluşturur. Oluşan bu proteinler reseptörden ayrılıp birbirleri ile dimer yaparak transkripsiyonel regülatörleri aktive edecek hale gelirler ve çekirdeğe taşınarak deoksiribonükleik asit (DNA)'e bağlanır ve hedef gen için transkripsiyonu sağlar (22,26,27). Şekil 1'de leptinin reseptöre bağlanması ve fosforillenerek aktif hale gelmesi gösterilmiştir.

Şekil 1: Leptin Reseptörü (24)



JAK=Janus Kinaz Y=Tirozin P= Fosfor
 STAT=Sinyal Taşıyan ve Transkripsiyonu Aktive Eden Motifler

Leptin vücutta başlıca beyaz ve kahverengi yağ hücrelerinden salgılanır. Ayrıca plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli ve koriokarsinoma hücrelerinden de salgılandığı bilinmektedir. Yağ hücresinden leptin salınımı aşırı beslenme, glikokortikoidler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin-1 (IL1), endotoksinler, insülin ve kısa süreli somatotropin uygulanımı ile artarken açlık, egzersiz, soğuk, katekolaminler, testosteron, siklik adenzin monofosfat (cAMP), β_3 adrenoreseptör, tiazolidin ve uzun süreli somatostatin uygulanımı ile azalmaktadır. Leptin salgılanımı diurnal ritm gösterir ve en yüksek seviyeye gece 2⁰⁰ sırasında ulaşır (11,28-31).

2.5 Leptin-Obezite İlişkisi

Leptinin otokrin ve parakrin rolü vardır. Kahverengi yağ hücrelerinde glukoz utilizasyonunu, beyaz yağ hücrelerinde ise lipolizisi artırır. Lipid metabolizmasını inhibe edici etkisi yağ ve trigliserit (TG) sentezini azaltıp, lipid oksidasyonunu artırarak direkt hücre içi lipid konsantrasyonunu düşürmekle gerçekleşir. Yağ asidi sentezindeki hız kısıtlayıcı Asetil CoA karboksilaz enzim aktivitesinin inhibe edilmesi, lipid metabolizmasındaki inhibitör etkinin temelini oluşturur. Böylece mitokondrial β oksidasyon azalmakta, yağ asidi kullanımı artmakta, hücre içi yağ asidi konsantrasyonu, plazma kolesterol ve TG düzeyi azalmaktadır (13,17,24,32).

Obezite etyolojisinde periferik iki farklı dokudan salgılanan insülin ve leptin aferent yolu oluştururken, NPY eferent yolu oluşturur. Açlık, leptin seviyesini düşürürken aşırı beslenme leptin seviyesini artırır. Böylece açlıkta leptin düşüklüğü NPY salgılanması üzerindeki baskıyı kaldırır ve NPY kuvvetli bir açlık hissi oluşturarak kişinin beslenmesini sağlar. Aşırı kalorili bir öğün alan kişide ise leptin artarak NPY seviyesini düşürür ve sonuç olarak iştah azalır (11,14,32,33). NPY etkisi sonunda kilo alımı olur, yağ deposu artar ve sempatik sinir sistemi aktivitesi düşer. Böylesi karmaşık bir sistemde beslenmenin regülasyonunda leptin, NPY salgılanmasını ve etkisini baskılayarak görev yapmaktadır (34).

Enerji dengesi bozulduğunda leptin sensöriyel bir rol oynayarak plazmada artar veya azalır; fakat çevresel ve genetik faktörler, yemeklerin lezzeti ile iştah artışı ve enerji harcamasındaki azalma vücut yağ dokusu miktarını ve plazma leptin miktarını artırır. Böylece leptin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevli ayarlama noktasını merkezi sinir

sistemi aracılığı ile belirli bir seviyede tutmaya çalışır. Ayarlama noktası herkes için genetik ve çevresel faktörlerle (fiziksel aktivite, psikolojik durum vs.) belirlenir (13,17,32).

Leptinin keşfinden sonra obezite ile ilgili pekçok görüş ortaya atılmış olup bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır:

- Yağ hücresinde leptin sentez ve sekresyonunda bozukluk olabilir.
- Kana geçen leptinin taşınmasında bir bozukluk olabilir.
- Leptin kan-beyin ve kan-BOS bariyerini aşamamaktadır.
- Hipotalamusta leptin reseptör ve sinyal iletimi yetersizliği vardır (35).

Obezitede leptin seviyesi yüksek olmasına rağmen etkisizdir. Bunun primer bir leptin rezistansı mı, leptin kullanımında bir bozukluk mu, reseptördeki bozukluk mu, ya da sekonder rezistans mı olduğu bilinmemektedir. Kompansatuar olarak leptin seviyesindeki yükselme devam eder, BOS'a leptin transportundaki doyma mekanizması leptin direncini oluşturur. Her ne kadar BOS'ta leptin konsantrasyonu plazma seviyesi ve vücut kitle indeksi (BMI) ile güçlü ilişki göstermiş olsa da transport kapasitesi aşıldığında plazma leptin seviyesi yüksek de olsa beyne leptin geçişinde düşme gözlenir. Obezlerde serum leptini normal kilolulardan üç kat daha yüksek iken BOS'ta leptin ancak %30 artar. Oysa leptin seviyesinin düşüklüğüne neden olan ob/ob mutasyonu bugüne kadar sadece Pakistanlı ve Türk iki ailede bildirilmiştir (33,36-38). Bu nedenle normal veya yükselmiş leptine rezistans, obezite etyolojisinde yetersiz leptin yapımından daha önemli görülmektedir. Sayısı az olmakla beraber leptin yokluğu ile oluşan obezitenin leptin enjeksiyonlarıyla başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmekte olup, leptinin obezite tedavisinde kombine uygulamalar arasında yer alacağı da açıktır (13,17,22,28,33,39-41).

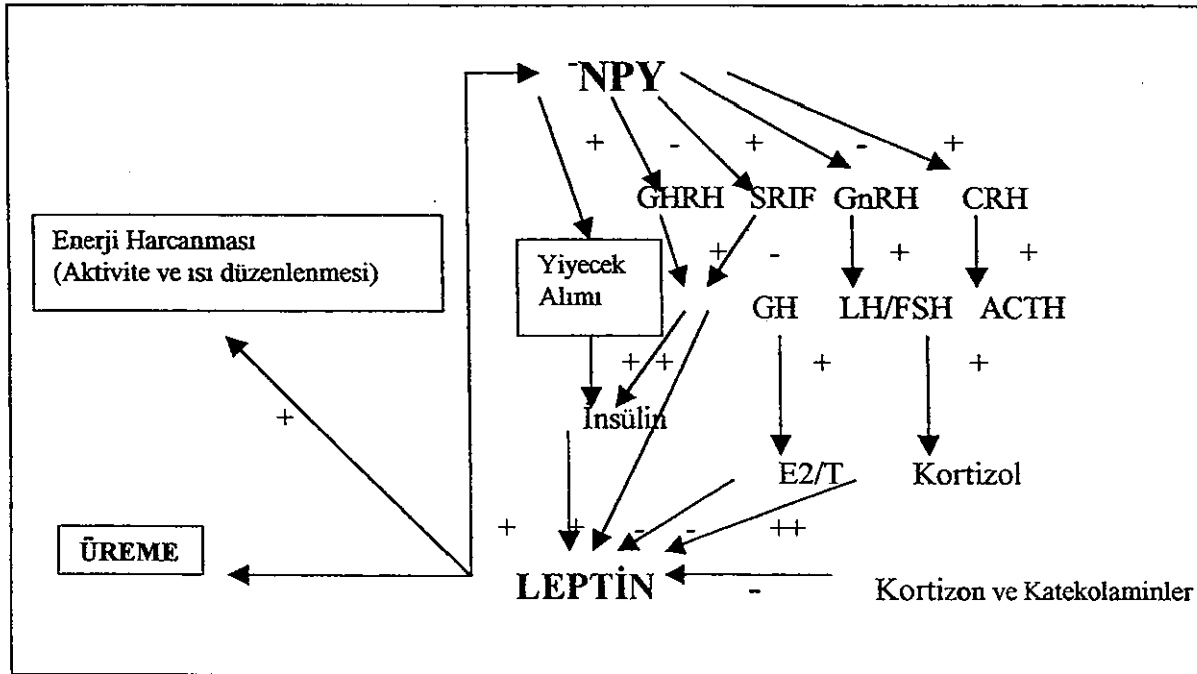
Leptinin insan ve memelilerdeki fonksiyonları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Beslenmenin devamını düzenler.
- Metabolizma hızını ayarlar.
- Otonom sinir sistemi aktivitesini ayarlar.
- Anjiyogenezi uyarır.
- Termoregülasyonda rol oynar.
- Büyüme ve gelişmede rolü vardır.
- Üreme ve hematopoeziste rol oynar.
- Sempatik aktivitede artışa neden olur (17,18,24,32,42,43).

2.6 Obezite ve Leptinin Endokrin Sisteme Etkisi

Obezitede önemli rolü olan leptinin endokrin sisteme etkileri oldukça fazladır. Bunların obeziteye sekonder olarak geliştiği düşünülse de obezite ile leptin arasındaki karmaşık ilişkinin sonuçları olarak kabul edilmektedir. Leptinin GH, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), tiroid serbestleştirici hormon (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glikokortikoidlerin salgılanması üzerinde düzenleyici etkisi olup her iki cinstе üreme sistemi hormonlarının salgılanmasını uyarır (11,22,31,33,44). Bu nedenle pubertenin başlamasında tetikleyici sinyal protein olduğu düşünülmektedir. Leptin seviyesi 20 yaşına kadar yaşla birlikte giderek artış gösterirken adölesan skorlaması Tanner 2 civarına geldikten sonra kızlarda artmaya devam edip erkek çocuklarda düşmeye başlar. Cinsler arasındaki bu farkın sebebi östrojenlerin leptin yapımını uyarması, testosteron ile leptin arasında negatif "feedback" oluşması ve leptinin androjenler ile baskılanmasıdır (45-48). Şekil 2'de leptinin metabolik ve nöroendokrin sistemdeki düzenleyici rolü gösterilmiştir.

Şekil 2: Leptinin metabolik ve nöroendokrin sistemdeki rolü (31).



GHRH: Büyüme hormonu serbestleştirici hormon

NPY: Nöropeptid Y

T: Testosteron

GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon

GH: Büyüme hormonu

E₂: Östradiol

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

LH: Lüteinizan hormon

CRH: Kortikotropin salgılayıcı hormon

FSH: Folikül uyarıcı hormon

Obezitenin hormonlar ve endokrin fonksiyonlar üzerine etkileri ise şu şekilde özetlenebilir:

Obezite ve insülin; obez çocuklarda insülin sekresyonunun artışına bağlı hiperinsülinemi vardır. Ayrıca insülin atılımının azaldığına dair görüşler de belirtilmekte olup artan serbest yağ asitlerinin β hücre hiperplazisi ile insülin sekresyonu artışına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca obez çocuklarda insülin reseptöründe azalma ve postreseptör düzeyinde saptanan bozukluklar insülin rezistansı yapabilmektedir (49,50).

Obezite ve GH; obez çocuklarda hipofiz GH rezervlerinin azalması, hipotalamustan büyüme hormonu baskılayıcı olarak salgılanan somatostatinin inhibisyon etkisinin artmış olması, büyüme hormonu salgılayıcı hormonun (GHRH) hipofize duyarlılığının azalmış olması, GH eksikliğine sebep olabilir.

Obezite ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1); çocukluk ve adölesan yaşlardaki obezitede sebebi bilinmeyen normal, artmış veya azalmış IGF-1 düzeyleri rapor edilmiştir. Obez çocukların adölesan dönemlerde GH düzeyleri düşük olduğu halde pubertel büyüme patlamasını gerçekleştirebilmeleri bu yolla açıklanabilmektedir (49,51).

Obezite ve adrenal fonksiyonlar; eksojen obezitenin Cushing sendromu ile ayrılması çok önemlidir. Klinik olarak her iki grup birbirine çok benzemekte, laboratuvar olarak da her ikisinde kortizol yapımı, 24 saatlik idrarda 17 hidroksteroit ve serbest kortizol artmış bulunmaktadır. Fakat eksojen obezitede artmış kortizol yapımı kilo başına ve vücut yüzeyine göre normal olup Cushing sendromunun aksine kortizolün diurnal ritmi de korunmuştur (49,52).

Obezite ve gonadal fonksiyonlar; en önemli gösterge pubertenin erken başlamasıdır. Obezitede azalan seks hormonları bağlayıcı proteinler, serbest seks steroidlerini artırarak erken puberteye yol açarlar. Obez kızlarda hiperinsülemi, overlerde androjen sentezini uyatarak polikistik over sendromuna yol açabilir. Seks steroidleri için rezervuar görev yapan yağ dokusu arttıkça androjenler irreversible olarak östrojenlere, reversible olarak da başka androjenlere dönüşür. Androjenlerin östrojene aromatize olmaları ve daha az miktarda da testisten östrodiol salınımının artması nedeniyle obez erkeklerde östrojen düzeyleri artmakta, kilo kaybı ile hormon düzeyleri normale dönebilmektedir (49,50,53).

Obezite ve tiroid fonksiyonları; tiroksin (T_4) düzeyleri obezitede normaldir. Ancak artan vücut kitlesi T_4 'ün triiyodotronin (T_3)'e dönüşümünü artırmakta ve serum T_3 düzeyini de yükseltmektedir. Kilo kaybı ile bu bulgular geri dönebilmektedir (49,53).

Obezite ve paratiroid; obez çocuklarda serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal iken idrarda kalsiyum/kreatinin ve tübüler fosfor reabsorpsiyonu/glomerüler filtrasyon hızı oranları azalmıştır. Serum alkalenfosfataz, osteokalsin, parathormon, kalsitonin, 1.25 dihidroksi vitamin D₃ oranları yükselmiştir (50,53).

2.7 Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite, yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine, başlama yaşına ve etyolojide rol oynayan faktörlere göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar;

1.Obezitenin Yağ Dokusu Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması:

Erişkinlerde yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriğinin artışı ile karakterize hipertrofik obezite görülürken, çocuklarda yağ hücre sayısının artışı ile seyreden hiperselüler obezite görülür. Artan yağ hücrelerinin vücuttaki dağılımına göre iki tip sınıflandırma yapılabilmektedir. Yağ depolanmasının ana bölgesi omentum ve karın duvarı olduğu durumlarda üst vücut obezitesi veya elma tipi obezite olarak tanımlanır ve daha çok erkeklerde görülür. Kızlarda ise yağ dağılımı daha çok gluteal bölgede toplanma eğilimindedir ki jinekoid obezite, alt vücut obezitesi veya armut tipi obezite olarak adlandırılır (54,55).

2-Obezitenin Başlama Yaşına Göre Sınıflandırılması:

Çocukluk yaş grubunda ve erişkin dönemde başlayan olmak üzere iki gruba ayrılır. Yağ dokusu fetusda 24. haftalarda görülmeye başlamakta, hayatın ilk yılı boyunca yağ hücrelerinin sayısı, içerdiği lipid miktarı giderek artmakta ve geç çocukluk ve pubertede de devam etmektedir. Hayatın ilk yılındaki bu artış ilerki dönem obezitesinin bir göstergesi olmasa da çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi olan 4-11 yaş obezitesi daha sonraki yaşlarda da devam etme bakımından önemlidir(54,56).

3- Obezitenin Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması:

Basit obezite, metabolik - hormonal bozukluklara sekonder obezite ve genetik sendromlarla birlikte olan obezite olmak üzere üçe ayrılır.

A. Basit obezite (eksojen obezite):

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit obezite veya eksojen obezite olarak isimlendirilir. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada zorluk, ekstremitelerde ağrıları görülürken, büyük çoğunluğunda semptom yoktur.

İştah genellikle iyidir. Çok miktarda şekerli ve yağlı gıda tüketirler. Et gereksinimlerini hamburger, sosis, salam gibi gıdalar ile karşılarlar. Yapılan çalışmalar basit obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğer çocuklardan farklı olmadığını, bununla birlikte obez çocukların %21'inin doğum ağırlığının 90. persentilin üzerinde olduğunu göstermiştir. Basit obeziteli çocuklar prepubertel dönemde yaşlarına göre uzundurlar ancak pubertenin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeniyle erişkin boyları, ortalama civarı veya altında olabilir(54,57).

B. Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı sekonder obezite

a.Endokrin nedenler

- Hipotalamik bozukluklar
 - Fröhlich sendromu
 - Travma
 - Tümör (kraniofarinjioma)
- Cushing hastalığı ve sendromu
- Hipotiroidizm
- Büyüme hormonu eksikliği
- Pseudohipoparatiroidizm
- İnsülinoma, hiperinsülinizm
- Polikistik over sendromu

b.İlaçlar

- Glikokortikoidler
- Amitriptilin
- Siproheptadin
- Fenotiazin
- Östrojen
- Progesteron
- Lityum

C. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

- a.Prader Willi sendromu
- b.Bardet Biedl sendromu
- c.Cohen sendromu
- d.Carpenter sendromu

e. Turner sendromu

f. Alström sendromu(54,55).

2.8 Obezitenin Tanı Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücut yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi yanında, ölçüm yöntemlerinin pratik olması ve maliyeti de göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 2’de obezite değerlendirme yöntemleri, güvenilirliği, kullanılabilirliği ve visseral yağ ölçüm derecesi gösterilmektedir.

Tablo 2: Obezite Değerlendirme Yöntemleri

Yöntem	Maliyet	Viseral yağ ölçümü	Yorum
Vücut Dansitesi	Yüksek	Evet	Pratik değil
Vücut ⁴⁰ K Ölçümü	Çok yüksek	Evet	Çok zor
BMI	Düşük	Hayır	Pratik ama yağ ölçmez
Cilt Kıvrımı	Düşük	Hayır	Tutarsız sonuç
BEI (Biyoelektrik İmpedans)	Orta	Hayır	Kullanışsız güvenilir değil
Sualtı Ağırlık	Yüksek	Hayır	Yoğunluğu ölçer pratik değil
Ultrason	Yüksek	Kısmen	Deneyim gerektirir
Tomografi	Çok yüksek	Evet	Radyasyon riski var
Manyetik Rezonans	Çok yüksek	Evet	Mükemmel sonuç, pratik değil

Vücut dansitesinin hesaplanması güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmekte, farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu sualtı tartımı ile belirlenmektedir; fakat çocuklarda pratik anlamda kullanımı çok zordur. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesinde radyoizotop maddeler kullanılarak tüm vücut taraması yapıp yağsız doku kompartmanında bulunan potasyumun ölçümü ile yağsız doku kitlesi hakkında fikir edinilmektedir, fakat maliyeti oldukça yüksektir. Biyoelektrik impedans ölçümü kol ve bacağı yerleştirilen bir çift elektrot ile tek frekans veya değişken frekanslar uygulanarak yapılır. Ağrısız ve güvenilir bir uygulama olmakla beraber pahalı ve pratik olmayan bir yöntemdir. Sualtı ağırlığı vücut yoğunluğunun ölçüldüğünü kabul eder, doğru bir ölçüm olmasına rağmen pratik değildir. Ultrasonografi güvenilir bir tetkik olmakla beraber deneyim gerektirir. Tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bölgesel yağ

dağılımı hakkında oldukça güvenilir fikir vermekte fakat tomografinin radyasyon riski ve MRI'ın da pahalı olması kullanımı zorlaştırmaktadır (2,7,8,58).

Çocukluk çağı ve adölesan dönemde obezite belirlenmesinde en pratik metodlardan biri BMI'dir. Ölçülen ağırlığın (kg), boyun (metre) karesine oranıdır. Çocukluk yaş grubunda o yaş ve cinsiyete göre BMI değerleri 85.-95. persentil arasında ise obezite riski taşıdığı, 95. persentilin üzerinde ise obez olduğu kabul edilir. Tablo 3 BMI'in yaşa ve cinse göre persentil değerlerini vermektedir (2,6,8,59).

$$BMI = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$$

Tablo 3: BMI'in yaşa ve cinse göre persentilleri (59)

	E	R	K	E	K					K	I	Z		
5	10	25	50	75	90	95	Yaş	5	10	25	50	75	90	95
14.6	15.4	16.1	17.2	18.5	19.4	19.9	1	14.7	15.0	15.8	16.6	17.6	18.6	19.3
14.4	15.0	15.7	16.5	17.6	18.4	19.0	2	14.3	14.7	15.3	16.0	17.1	18.0	18.7
14.0	14.6	15.3	16.0	17.0	17.8	18.4	3	13.9	14.4	14.9	15.6	16.7	17.6	18.3
13.8	14.4	15.0	15.8	16.6	17.5	18.1	4	13.6	14.1	14.7	15.4	16.5	17.5	18.2
13.7	14.2	14.9	15.5	16.3	17.3	18.0	5	13.5	14.0	14.6	15.3	16.3	17.5	18.3
13.6	14.0	14.7	15.4	16.3	17.4	18.1	6	13.3	13.9	14.6	15.3	16.4	17.7	18.8
13.6	14.0	14.7	15.5	16.5	17.7	18.9	7	13.4	14.0	14.7	15.5	16.7	18.5	19.7
13.7	14.1	14.9	15.7	17.0	18.4	19.7	8	13.6	14.2	15.0	16.0	17.2	19.4	21.0
14.0	14.3	15.1	16.0	17.6	19.3	20.9	9	14.0	14.5	15.5	16.6	18.0	20.8	22.7
14.2	14.6	15.5	16.6	18.4	20.3	22.2	10	14.3	15.0	15.9	17.1	19.0	21.8	24.2
14.6	15.0	16.0	17.2	19.2	21.3	23.5	11	14.6	15.3	16.2	17.8	19.8	23.0	25.7
15.1	15.5	16.5	17.8	20.0	22.3	24.8	12	15.0	15.6	16.7	18.3	20.4	23.7	26.8
15.6	16.0	17.1	18.4	20.8	23.3	25.8	13	15.4	16.0	17.1	18.9	21.2	24.7	27.9
16.1	16.6	17.7	19.1	21.5	24.4	26.8	14	15.7	16.4	17.5	19.4	21.8	25.3	28.6
16.6	17.1	18.4	19.7	22.2	25.4	27.7	15	16.1	16.8	18.0	19.9	22.4	26.0	29.4
17.2	17.8	19.1	20.5	22.9	26.1	28.4	16	16.4	17.1	18.4	20.2	22.8	26.5	30.0
17.7	18.4	19.7	21.2	23.4	27.0	29.0	17	16.9	17.6	18.9	20.7	23.3	27.1	30.5
18.3	19.1	20.3	21.9	24.0	27.7	29.7	18	17.2	18.0	19.4	21.1	23.7	27.4	31.0
19.0	19.7	21.1	22.5	24.4	28.3	30.1	19	17.5	18.4	19.8	21.4	24.0	27.7	31.3

2.9 Obezitenin Ayırıcı Tanısı

Eksojen obezite ile metabolik-hormonal bozukluklar ve genetik sebeplere bağlı obezitenin ayırımı, tedavi yaklaşımı ve takip için oldukça önemlidir. Çocukluk yaş grubunda endokrin nedenler ve genetik sendromlara bağlı obezite tüm olguların %10'undan azını oluşturur. Bu iki grup obezitede aile öyküsü yoktur, boy kısadır, zeka ve

kemik yaşı geri olup fizik muayenede patolojik bulgular vardır. Oysa basit obezitede aile öyküsü vardır, zeka, kemik yaşı ve fizik muayene bulguları normaldir. Tablo 4 bu ayırmadaki majör bulguları göstermektedir (7,54,58).

Tablo 4: Obezitenin Ayırıcı Tanısı

	Endokrin/Genetik	Eksojen
Ailede Obezite	Nadir	Sık
Boy	Kısa	Uzun
IQ	Sıkça düşük	Normal
Kemik Yaşı	Geri	Normal
Fizik Bulgular	Anormal	Normal

2.10 Obezitenin Komplikasyonları

Aşırı kilolu adölesanın sağlığını ilgilendiren etkiler yetişkin dönemde de kalıcı olarak devam eder. Uzun süreli takipler, obez çocuk ve adölesanların yetişkinlikte de aşırı kilolu olma olasılığının iki kat fazla olduğunu göstermiştir. Obeziteye ilişkin riskler çocukluk yaş grubunda görülmemekle beraber erişkin dönemde ortaya çıkmakta ve ileri yaşlarda devam etmektedir. Bu da uzun dönemde tüm sistemleri ve morbiditeyi etkileyen komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Bu komplikasyonlar şunlardır:

a) Pulmoner komplikasyonlar; Pickvickian sendromu, primer alveoler hipovekilasyon ve pulmoner fonksiyon bozuklukları olarak bilinir. Obezitenin solunum fonksiyonları üzerindeki temel etkisi, diyafram üstüne artmış abdominal basıncın sonucu artan rezidüel volümdür. Genellikle üst loblarda ventilasyonda artma, alt loblarda ventilasyonda azalma vardır. Obez kişilerde karbondioksitin atılımının azalması hipoksemi ve hiperkapni ile karakterizedir, bu nedenle obezite hipovekilasyon ve Pickvickian sendromuna neden olur.

b) Kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, hiperkolesterolemi, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), hipertrigliseridemi ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'dir. Obez çocukların yaklaşık %20-30'unda sistolik ve diastolik kan basıncı artmış olarak saptanmıştır. Bu artış erişkin dönemde de devam etmektedir. Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin sistemi obezitedeki tansiyonun sebepleri arasındadır.

c) Gastrointestinal sistem komplikasyonları; kolelitiazis, hepatik steatozistir. Steatozis hiperinsülinemiye bağlı olarak artmış VLDL üretimi ile ilgilidir. Bu, artmış transaminaz düzeyleri ve ultrasonografi ile gösterilir (7,60,61).

d) Endokrinolojik komplikasyonlar; hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, Tip II Diabetes Mellitus (DM), kızlarda fertilitede azalma, erken menarş, erken menapoz, menstruel bozukluklar, polikistik over hastalığı, erkeklerde azalmış testosteron, artmış estradiol ve estron, oligospermi görülür. Tip II DM ile obezite arasında güçlü bir ilişki vardır. Obez kızlarda vücut ağırlığı 31 kg ve vücut yağı %22'ye ulaştığı zaman menarş görülür ki bu genelde 10 yaş civarındadır. Ayrıca obeziteyle beraber oligomenore, hirsutizm ve akne ile beraber akantozis nigrikans görülür. Obez erkeklerde obezitenin derecesi ile bağlantılı testosteron düzeyinde azalma östradiol ve östron düzeyinde artma görülmektedir. Testis boyutları, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) düzeyleri normal bulunmuştur (8,60,62).

e) Kas iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonlar; Blount hastalığı, gut, osteoartrit, femur başı epifiz kaymasıdır. Yumuşak kartilajinöz kemiklerin ve birleşmemiş büyüme çizgilerinin bulunması bu komplikasyonlara yol açar.

f) Nörolojik komplikasyonlar; epidemiyolojik çalışmalarda ideal ağırlığının %10'undan fazlası olanlarda pseudotümör serebri riski 14 kat, ideal ağırlığın %20'sinden fazlası olanlarda ise 20 kat fazladır. Pseudotümör serebri hastalarının ise %90'ının obez olduğu saptanmıştır.

g) Dermatolojik komplikasyonlar; Akantozis nigrikans ve Frajilitis kutis inguinalis'dir.

h) İmmünolojik komplikasyonlar; hücrel immünite azalmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalar obez çocuklarda T ve B lenfosit sayıları, kompleman 3 (C₃) ve kompleman 4 (C₄) düzeyleri ve serum immünglobulin düzeyleri normal bulunmakla beraber %38 vakada hücrel immünitede ve lökosit öldürme fonksiyonunda bozukluk, monositlerin makrofajlara maturasyon hızında azalma saptanmıştır.

i) Neoplastik komplikasyonlar; kadınlarda meme, endometrium, safra kesesi ve over karsinomu, erkeklerde ise kolon, rektum ve prostat karsinomu sıklığı yüksektir (7,63,64).

j) Psikolojik komplikasyonlar; obezitenin psikolojik sonuçları fizyolojik zararlarından daha ağır olabilir. Çalışmaların çoğunda bu çocuklarda depresyon ve kendine güvensizlik olduğu belirtilmiştir. Batı toplumlarında zayıflık kavramı erişkinlerde olduğu gibi çocuklar

arasında da beğeni toplarken, obez çocuklar dışlanabilmektedir. Özellikle tedavi için kliniğe başvuran obez çocukların kliniğe başvurmeyen çocuklara göre daha fazla davranış ve duygulanım bozuklukları gösterdikleri bildirilmiştir. Çocukların psikolojik gelişimi sırasında benlik saygısı gelişimi çok önemli bir süreçtir. Benlik saygısının kişiler arası ilişkilerden ve bireyin bu ilişkilere verdiği anlamdan etkilendiği tartışılmaktadır. Çocuklarda obezite çevreden gelen olumsuz tepkiler sonucu sosyal dışlanmaya neden olabilmektedir. Aşırı kilo nedeni ile eleştirilme ve sosyal dışlanma, çocuklarda utanç duygularının gelişimine neden olabilmekte, çocuğun okul başarısını, sosyal ilişkilerini ve etkinliklere katılımlarını etkileyebilmektedir. Aşırı kilolu çocuklar yaşıt ilişkilerini de daha olumsuz algılayabilmektedir. Obez çocukların aileleri değerlendirildiği zaman, anne babaların çocuklarını okulda ya da aile içinde alay edilmekten ya da aşağılanmaktan korumak için tampon rolü oynadıkları görülmektedir. Bazen de çocuklarının kilo verme konusundaki başarısızlıkları sonucu hayal kırıklığı nedeni ile öfkelenmektedir. Çünkü çevreden gelen olumsuz tepkileri azaltmanın tek yolunun zayıflamak olduğuna inanmaktadırlar. Obezitenin sonraki yaşama ilişkin de psikolojik komplikasyonları olduğuna inanılmaktadır. Çocukluk dönemlerinden beri obez olanlar ile erişkin dönemde obez olan bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, erken başlangıç gösterenlerde eşlik eden psikopatolojinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çocukluk obezitesi erişkin dönemde patolojik bozukluklar için hazırlayıcı bir etken sayılabilir (7,8,60,63).

2.11 Obezitede Tedavi

Pediyatrik kilo kaybındaki en önemli amaç adullarda obezite gelişmesini önlemektir. Büyümenin bozulmasını engellemeden kilo vermeyi sağlamak gerekir. İdeal kilo kaybı haftada 0.5 kg'dır. Metabolik olarak güvenli olmalı, minimal açlık hissi oluşturulmalı, yağsız vücut kitlesi korunmalı ve psikolojik sorunlar önlenmelidir. Uzun süreli sonuçlar 5-10 yılda iyidir. Erişkinlere göre başarılı olan taraf kilo kaybının devamlı olmasındandır. Obezite tedavisinde genel prensipler şöyledir:

1. Diyet
2. Egzersiz
3. İlaç
4. Psikoterapi
5. Cerrahi

1. Diyet:

Bilindiği üzere obezite gelişmesinde önemli rol oynayan faktörlerden birincisi hatalı beslenmedir. Bu bağlamda yüksek kalorili gıdaların alınması, hazır yemek, hızlı yemek, sık veya seyrek yemek, gece yatmadan önce yemek engellenmelidir. Yüksek kalorili hazır gıdalar ile beslenme, çikolata, kolalı içecekler, ekmek, makarna, pilav alışkanlıklarının en aza indirilmesi gerekir. Çocukların erişkinlerden en büyük farkı devamlı gelişen ve büyüyen varlık olmalarıdır. Bu nedenle verilecek beslenme planı normal büyüme ve gelişmeyi sağlamalı, yeterli kalori ve esansiyel gıdaları içermeli, protein, karbonhidrat ve yağ içeriği bakımından da dengeli olmalıdır. Günlük kaloringin %50'si karbonhidratlardan, %30'u yağlardan, %20'si proteinlerden alınacak şekilde ayarlanmalıdır. Kolesterol içeriği kısıtlı olmalı, her 1000 kcal. için 100-150 mg. ve günlük toplam miktarı 300 mg'ı geçmemelidir. Ayrıca yeme süresini uzatan, diyet kalorisini azaltan posalı gıdalar (taze sebze, meyve, kuru baklagiller vs.) her 1000 kcal için 10-15 gr. olmalıdır. Yeterli miktarda eser element ve vitamin de alınmalıdır (8,65).

2. Egzersiz:

Obezitede alınan kalori ile harcanan enerji arasında dengesizlik olduğuna göre, alınan kaloringin kısıtlanmasının yanında harcanan kaloringin artırılması için düzenli egzersizin yapılması tedavide çok önemli rol oynar. Yapılan kontrollü çalışmalar diyet ve egzersiz kombinasyonunun sadece diyet ile karşılaştırıldığında daha fazla kilo kaybı sağladığını göstermiştir. Ayrıca egzersiz, kilo kaybının uzun süreli olmasına yardımcıdır. Uygun yaklaşım çocuklara güzel yeme alışkanlıkları kazandırarak aktivitelerini olabildiğince desteklemekle mümkün olur. Çocukların hareket etmekten hoşlanmaları ve bunu yaşam boyu sürecek bir alışkanlığa dönüştürmeleri önemlidir. Bu amaçları gerçekleştirmek için;

- a) Çocukların doğal olarak aktif olması,
- b) Çocuğun yaptığı egzersizin süresini ve ağırlığını kendisinin ayarlaması,
- c) Televizyondan ve bilgisayardan uzak, ev dışında oynamasının teşvik edilmesi,
- d) Organize edilmiş aktiviteler içinde yer alması, böylece ilerki hayatında onu daha aktif kılacak temel motor ve spor becerilerini geliştirmesi,
- e) Ailesinin ona örnek alınacak bir model teşkil etmesi gerekir

Adölesan yaş grubu için öneriler ise şöyledir:

Tüm adölesanlar hergün fiziksel olarak aktif olmalıdırlar. Bu oyun, iş, ulaşım, fiziksel eğitim yada planlanmış egzersiz, aile, okul yada sosyal bir aktiviteye katılarak olabilir.

Adölesanların aktiviteyi hayat tarzlarının bir parçası olarak yapmaları gerekir. Bu aktiviteler eğlenceli, pek çok kas grubunu kapsayan ve ağırlık verme egzersizlerini içine alacak şekilde olmalıdır. Böylece enerji harcanmış ve bir alışkanlık kazanılmış olur ki; bu da aktivitenin şiddeti yada süresinden daha önemlidir. Adölesanlar merdiven çıkarak, bisiklete binerek, yürüyerek, ev işlerine yardımcı olarak hareketi hayatlarının bir parçası haline getirebilirler. Ayrıca haftada üç kez veya daha fazla 20 dakika veya daha uzun süreli orta veya yüksek derecede zorlayıcı tarzda egzersiz yapmalıdırlar. Orta yada yüksek derecede egzersizler en azından hızlı yürüyüş kadar zorlayıcı olarak tanımlanabilir. Büyük kas gruplarını çalıştırmaya yönelik değişik aktiviteler önerilebilir. Egzersize örnek olarak hızlı yürüyüşler, koşu, tırmanma, basketbol, raket sporları, futbol, dans, yüzme, kayak, çim biçme, bisiklete binmek verilebilir (7,65).

3. İlaç:

Vücut yağ depolarının uzun süreli düzenlenmesinde leptinin rolü anlaşıldıktan sonra obezitede ilaç tedavisi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Sempatomimetik etkili, gıda alımını azaltıcı, yağ emilimini azaltıcı ve enerji tüketimini arttırıcı ilaç grupları vardır. Fakat çocukluk çağı ve adölesan yaş grubunda obezite tedavisinde ilaç kullanımı uygun tedavi yöntemi değildir.

4. Psikoterapi:

Standart davranışçı tedavi uygulanır. Bu tedavi yaşa uygun kalori alımı, tüketilen yiyeceklerin dengeli bir şekilde kaydedilmesi, hekim tarafından haftalık kilo takibi, evde yemek yeme alışkanlığının kazandırılması, yemek arası atıştırılmayı yasaklama, fiziksel aktivitenin arttırılması ve kilo kaybettiğe ödül uygulaması aşamalarını içerir (12,60).

5. Cerrahi Tedavi:

Yukarıda sözü edilen yöntemlerin yetersiz kalması cerrahi girişimleri gündeme getirmiştir; fakat pediatrik yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir. Uygulanan cerrahi yöntemler; jejunoileal by pass, gastrik plikasyon, jaw wiring ve liposuction'dır (65).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamına Ocak 1999–Ocak 2001 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi pediatri polikliniğinde takip edilen, yaşları 4–16 arasında değişen (yaş ortalaması 11.12 ± 3.33 yaş) 40 kız, 30 erkek toplam 70 obez çocuk alındı. Obezite değerlendirmesi BMI'e göre yapıldı. Çalışmaya alınan obez hastaların ortalama BMI değeri 27.82 ± 3.73 kg/m^2 olup yaş ve cinsiyete bağlı olarak 95. persentilin üzerindeydi.

Kontrol grubuna sağlam çocuk polikliniğimize değişik sebeplerden başvuran BMI'i yaş ve cinse bağlı olarak 25.–50. persentil arasında seyreden, yaşları 4-16 arasında değişen (yaş ortalaması 8.92 ± 3.77 yaş) 24 kız ve 25 erkek toplam 49 sağlıklı çocuk alındı. Kontrol hasta grubunun BMI'i ise 16.55 ± 2.75 kg/m^2 idi. Çalışma kapsamına alınan sağlıklı ve obez hasta grubundaki çocukların hiçbiri ilaç kullanmıyordu.

Çalışma ve kontrol grubunun ayakta, ayakkabısız olarak boy ve kiloları ölçüldü, BMI'leri hesaplandı. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah 08^{00} - 10^{00} arasında alındı, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de pıhtılaştırılarak santrifüjle serumu ayrıldı ve -20°C 'de saklandı.

Hem obez hem de sağlam çocukların pubertel gelişimi Tanner evrelemeye göre yapıldı. Her iki grubun leptin değerlerinin ölçümü Human Leptin DSL-10-23100 ACTIVE-TM ELİSA ile çalışıldı.

HbA1c, DCA 2000™ ANALYZER Bayer Diagnostics (5035B) cihazı ve invitro kit ile, tiroid hormonları ACS: centaur ve invitro kit ile çalışıldı.

Diğer biyokimyasal parametreler (HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, kolesterol) moduler analytics Hitachi ve invitro kit ile çalışıldı.

Çocuklar ve ailelerinden bu çalışmaya katılmak için izin alındı ve çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu her iki grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

Normal dağılıma uyan değişkenlerin obez ve kontrol grubundaki karşılaştırmaları student t testi ile, her iki gruptaki leptin düzeyleri ile yaş ve BMI arasındaki ilişki Pearson ilişki analizi ile yapıldı. Obes ve kontrol gruplarında Tanner's evreleri ise Varyans Analizi (post hoc olarak Tukey HSDi) ile karşılaştırıldı.

Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Sayımla elde edilen verilerin analizleri ise ki kare testi ile yapıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD), sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Obez ve kontrol gruplarının cinsiyete göre leptin seviyeleri tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Obez ve kontrol gruplarının cinsiyete göre leptin ortalama \pm SD değerleri.

	Obez n = 70 (ort \pm SD)	Kontrol n = 49 (ort \pm SD)
Kızlar (n)	86.2 \pm 4.59 ^a (40)	8.55 \pm 8.63 ^b (24)
Erkekler (n)	66.1 \pm 40.8 ^c (30)	2.65 \pm 2.37 ^d (25)

(a,b): p=0.0000 (a,c): p=0.0337 (c,d): p=0.0000 (b,d): p=0.0001

Obez grubun leptin seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.0000). Cinsiyete göre leptin değerleri karşılaştırıldığında ise hem obez hem de kontrol gruplarındaki kızlarda leptin seviyesi erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile p=0.0337, p=0.0001).

Obez ve kontrol gruplarında yaş, ağırlık, boy ve BMI değerleri tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Obez ve kontrol gruplarında yaş, ağırlık, boy ve BMI ortalama \pm SD değerleri.

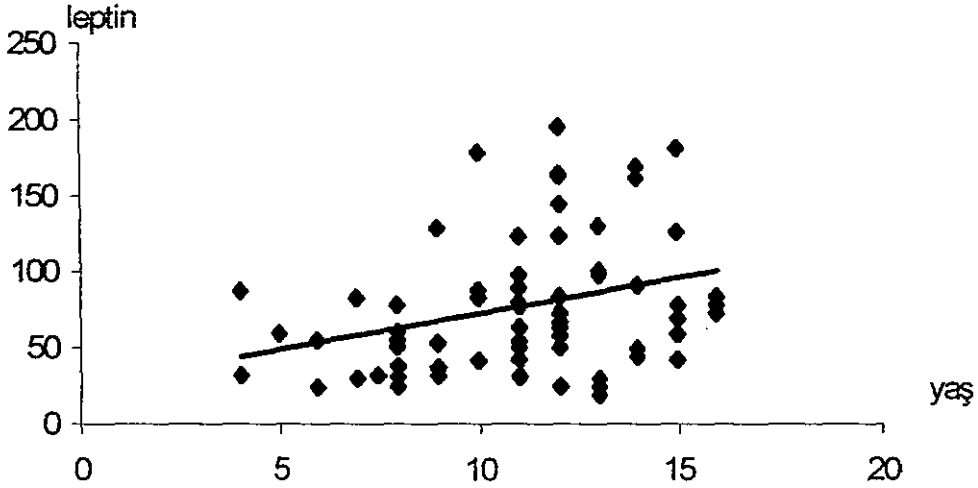
Parametreler	Obez n = 70 (ort \pm SD)	Kontrol n = 49 (ort \pm SD)
Yaş (yıl)	11.12 \pm 3.33	9.82 \pm 3.77
Ağırlık (kg)	57.59 \pm 16.5 ^a	30.6 \pm 14.01 ^b
Boy (cm)	140.99 \pm 22.14	134.61 \pm 20.35
BMI (kg/m ²)	27.82 \pm 3.73 ^c	16.55 \pm 2.75 ^d

BMI: Vücut kitle indeksi (a,b), (c,d): p=0.0000

Ağırlık, BMI değerleri obez grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.0000). Yaş ve boyları açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

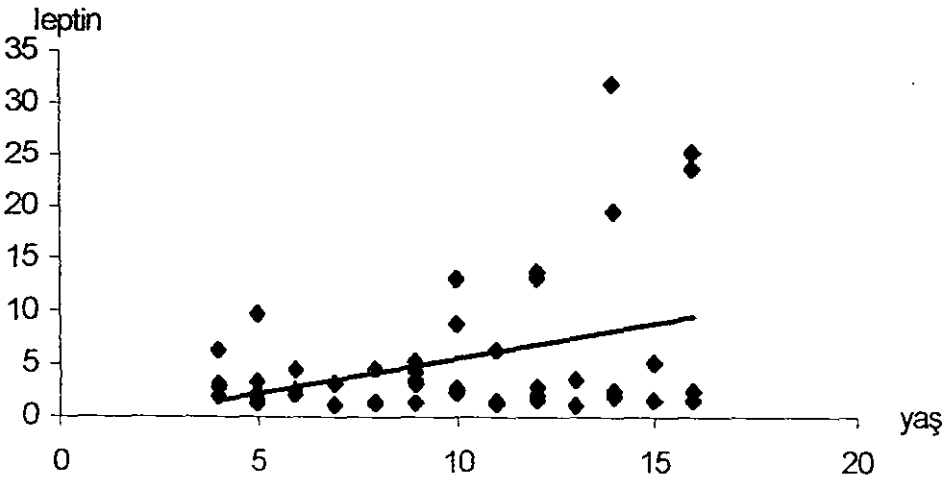
Obezlerde yaş ile leptin seviyesi arasındaki ilişki şekil 3'de gösterilmiştir. Obezite grubunda yaş ile leptin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=0.27$, $p=0.024$).

Şekil 3: Obezlerde yaş ile leptin seviyesi arasındaki ilişki



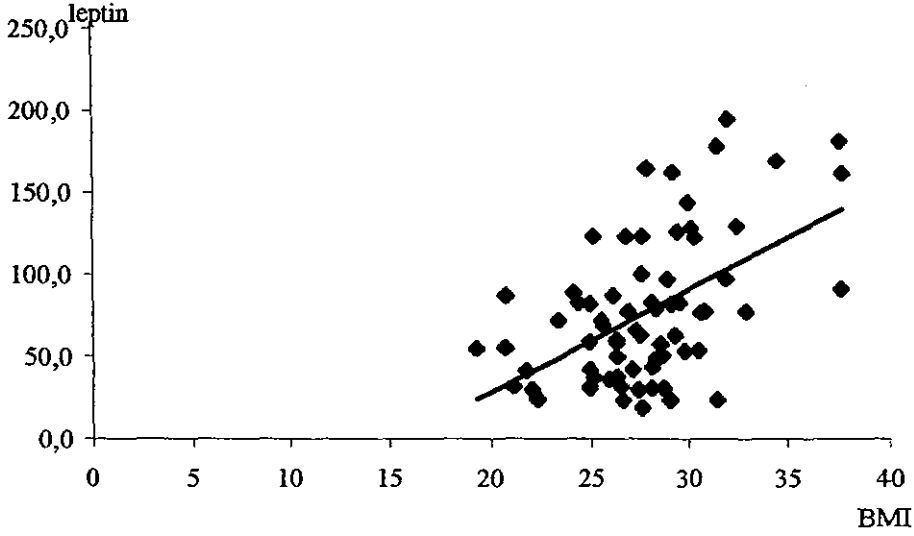
Kontrol grubunda yaş ile leptin seviyesi arasındaki ilişki şekil 4'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda da yaş ile leptin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0.37$, $p=0.009$).

Şekil 4: Kontrol grubunda yaş ile leptin seviyesi arasındaki ilişki



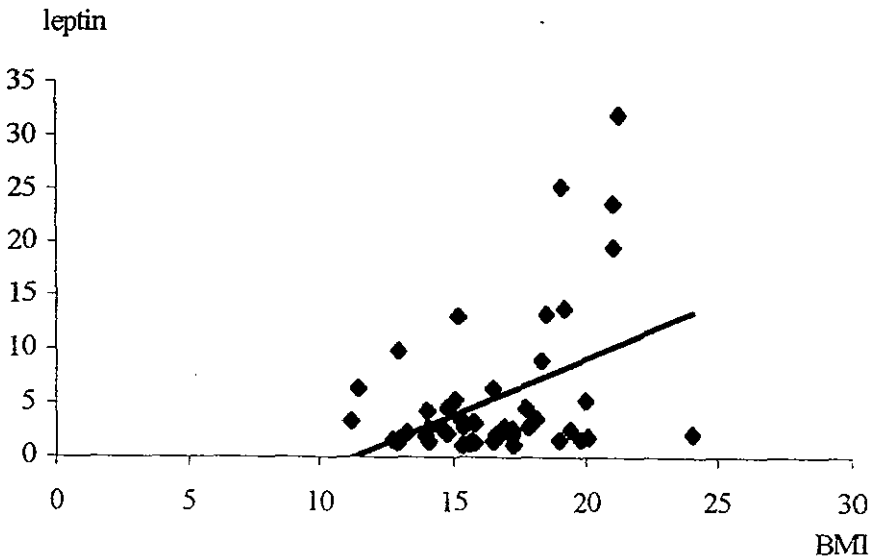
Obezite grubunda BMI ile leptin arasındaki ilişki şekil 5'te gösterilmiştir. Bu grupta BMI ile leptin arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.53$, $p<0.001$).

Şekil 5: Obezite grubunda BMI ile leptin arasındaki ilişki.



Kontrol grubunda BMI ile leptin arasındaki ilişki şekil 6'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda BMI ile leptin arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.42$, $p=0.002$).

Şekil 6: Kontrol grubunda BMI ile leptin arasındaki ilişki.



Tanner evrelemeye göre obez ve kontrol grubunda kız ve erkeklerin leptin değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Tanner evrelemeye göre obez ve kontrol grubunda kız ve erkeklerin leptin ortalama \pm SD değerleri.

	Kız		Erkek	
	n	leptin (ort \pm SD)	n	leptin (ort \pm SD)
Obez				
Evre 1	7	49.82 \pm 23.72 ^a	13	53.46 \pm 20.91 ^b
Evre 2-4	8	90.12 \pm 45.49 ^c	14	70.64 \pm 47.80 ^d
Evre 5	22	96.40 \pm 46.97 ^e	6	83.00 \pm 50.36 ^f
Kontrol				
Evre 1	14	4.17 \pm 2.54 ^g	14	3.08 \pm 3.07 ^h
Evre 2-4	7	9.63 \pm 6.93 ^k	6	1.88 \pm 0.65 ^l
Evre 5	3	26.82 \pm 4.38 ^m	5	2.54 \pm 1.52 ⁿ
(a,g), (d,l):p=0.0003	(c,k):p=0.0019	(e,m):p=0.012	(f,n):p=0.0062	(b,h):p=0.0000
(m,n):p=0.0253	(k,l):p=0.0152	(a,e)<0.005	(g,m)<0.005	

Obez grubu kızlarda Tanner evrelemeye göre evre 1, evre 2-4, evre 5 ile kontrol grubu kızlarda evre 1, evre 2-4, evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile p=0.0003, p=0.0019, p=0.0121). Obez grubu erkeklerde de evre 1, evre 2-4, evre 5 ile kontrol grubu erkeklerde evre 1, evre 2-4, evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırası ile p=0.0000, p=0.0003, p=0.0062). Obez grubu kızlarda evre 1, evre 2-4 ve evre 5 ile obez grubu erkeklerin evre 1, evre 2-4 ve evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, kontrol grubunda ise evre 1’de kızlarla erkekler arasında fark yokken evre 2-4 ve evre 5’de kızlarla erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırası ile p=0.0152, p=0.0253). Obez grubu erkeklerde evre 1, evre 2-4, evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, obez grubu kızlarda evre 1 ile 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.005). Kontrol grubunda ise erkeklerde evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olup aynı grupta kızlarda evre 1 ile 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.005).

Obez ve kontrol gruplarında HDL-kol., LDL-kol., TG, kolesterol, değerleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Obez ve kontrol gruplarında HDL-kol., LDL-kol., TG, kolesterol, ortalama \pm SD değerleri.

	Obez n = 70 (min.- mak.)	Kontrol n = 49 (min.- mak.)
HDL-kol (mg/dl)	47.79 \pm 14.81 ^a (26.0 – 107.0)	60.24 \pm 17.82 ^b (48 – 106)
LDL-kol (mg/dl)	112.16 \pm 43.85 (33.6 – 376)	106.66 \pm 28.67 (55 – 142)
TG (mg/dl)	112.73 \pm 86.05 ^c (16 – 632)	77.76 \pm 21.69 ^d (48 – 130)
Kolesterol (mg/dl)	166.95 \pm 40.76 ^e (16.36 – 290)	148.82 \pm 23.11 ^f (82 – 190)
LDL-kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol	(a,b): p= 0.0000	(c,d), (e,f): p= 0.002
HDL-kol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol	TG: Trigliserit	

Kolesterol ve TG değerleri obez grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (p=0.002), HDL-kol. seviyesi obez grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0.0000). LDL-kol. seviyeleri karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p> 0.005).

Obez ve kontrol gruplarında tiroid hormonları, HbA1c ve leptin seviyeleri tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Obez ve kontrol grubunda tiroid hormonları, HbA1c ve leptin ortalama \pm SD değerleri.

Parametreler	Obez n = 70 (min.- mak.)	Kontrol n = 49 (min.- mak.)
Tiroid hormonları:		
T ₃ (ng/dl)	1.96 \pm 0.44 ^a (1.14 – 3.28)	1.76 \pm 0.17 ^b (1.1 – 2.4)
T ₄ (ng/dl)	9.4 \pm 2.23 ^c (1.23 – 13.70)	7.36 \pm 1.62 ^d (2.9 – 10.6)
TSH (μ IU/ml)	2.53 \pm 1.17 ^e (0.19 – 5.10)	4.86 \pm 1.42 ^f (2.4 – 9.8)
HbA1c (%)	4.81 \pm 0.63 ^g (3.40 – 6.60)	4.22 \pm 0.29 ^h (3.8 – 5.2)
Leptin (ng/ml)	76.75 \pm 44.43 ^j (18.57 – 194.50)	5.42 \pm 6.78 ^k (1.09 – 31.8)
(a,b): p= 0.001	(c,d), (e,f), (g,h), (j,k): p= 0.0000	
T ₃ : Triiyodotitronin	T ₄ : Tiroksin	TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Tiroid hormonları (T_3 , T_4) seviyeleri obez grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırası ile $p=0.001$, $p=0.0000$) bulunurken, TSH seviyesi obez grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.0000$). HbA1c ve leptin seviyeleri ise obez grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (sırası ile $p=0.0000$, $p=0.0000$).

5. TARTIŞMA

Obezite, çeşitli hastalıkların gelişmesinde rol oynar. Yetişkin obezler diabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, emosyonel bozukluklar ve bazı kanser türlerini de içeren hastalıkların gelişmesinde büyük bir risk taşırlar. Erişkin obezlerde görülen bu hastalıklar ile çocukluk obezitesi arasında yakın bir ilişki vardır. Bu sebeple obezitenin çocukluk yaş grubunda önlenmesi önem taşımaktadır (66,67).

Obez gen ve onun dolaşımdaki spesifik proteini olan leptinin, vücut ağırlığını kontrol eden ilk fizyolojik düzenleyici sistem olduğu düşünülmüştür (68). Birçok çalışmada serum leptin konsantrasyonunun cinsiyet, BMI, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kitlesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leptin seviyesinin, erkeklerle karşılaştırıldığında kızlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (68,72,73).

Hassink ve arkadaşları (68) yaptıkları çalışmada (77 obez, yaş ortalamaları 11.3 yaş ve 30 kontrol, yaş ortalamaları 13.3 yaş) ortalama serum leptin konsantrasyonunu obez grubunda 38.6 ng/ml, kontrol grubunda 7.8 ng/ml tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada serum leptin konsantrasyonu en düşük 4.9 ng/ml, en yüksek 84.6 ng/ml bulunmuştur. Serum leptin konsantrasyonunun hem obez hem de kontrol grubunda kızlarda, erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Serum leptin konsantrasyonu ile BMI ve vücut yağ kitlesi arasında yüksek oranda ilişki tespit etmişlerdir. Ancak pubertel dönemde erkekler ile kızlar karşılaştırıldığında, kızlarda serum leptin konsantrasyonunun yağ dokusundan bağımsız olarak arttığını göstermişlerdir. Benzer çalışmayı Wabitsch ve arkadaşları (69) 480 obez çocukta yapmışlardır. Ortalama serum leptin konsantrasyonunu kızlarda 25.2 ± 14.1 ng/ml, erkeklerde 17.2 ± 12.6 ng/ml bulmuşlardır. Bu çalışmada en düşük serum leptin konsantrasyonu 0.5 ng/ml, en yüksek 76.7 ng/ml bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise 55 obez Japon çocukta (34 erkek 21 kız, yaş ortalaması 9.64 yaş) kızlarda serum leptin konsantrasyonu 20.33 ± 2.0 ng/ml, erkeklerde ise 16.28 ± 1.41 ng/ml bulunmuştur. Bu çalışmadaki 42 sağlıklı çocukta (27 erkek, 15 kız) serum leptin

konsantrasyonu kızlarda 4.35 ± 0.46 ng/ml, erkeklerde ise 2.91 ± 0.21 ng/ml tespit edilmiştir (70).

Coutant R. ve arkadaşlarının (71) 40 sağlıklı ve 42 obez prepubertel çocuklarda yaptıkları çalışmada serum leptin konsantrasyonu sağlıklı çocuklarda 3.6 ± 0.4 ng/ml, obez çocuklarda ise 23.8 ± 1.7 ng/ml bulunmuştur.

Ellis ve arkadaşları da (46) sağlıklı çocuklarda serum leptin konsantrasyonu ile yağ yüzdesi, BMI ve yağ kitlesi arasında pozitif ilişki tespit ederken, en güçlü bağlantıyı yağ kitlesi ile bulmuşlardır. Aynı şekilde kızlarda leptin seviyesini erkeklerden daha yüksek bulmuşlardır. Yapılan çalışmaların bir çoğunda serum leptin konsantrasyonunun cinsiyet farklılığı gösterilmiştir. Ancak Nagy ve arkadaşlarının (72) yaptıkları çalışmada, sağlıklı çocuklarda serum leptin konsantrasyonunun yağ kitlesi ile yakın ilişkisi tespit edilmiş, vücut yağ dağılımı ayarlandığında cinsiyetin etkili olmadığı bildirilmiştir. Benzer bir çalışmayı Considine ve arkadaşları (73) erişkinlerde yapmışlardır. Ortalama serum leptin konsantrasyonunu normal kilolu erişkinlerde 7.5 ± 9.3 ng/ml, obez erişkinlerde 31.3 ± 24.1 ng/ml tespit etmişlerdir. Serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ kitlesi ve BMI arasında güçlü pozitif ilişki bu çalışmada da gösterilmiştir. Rosenbaum ve arkadaşları da (74) yaptıkları çalışmada erişkin obez erkeklerde ortalama serum leptin düzeyini 14.9 ± 25.5 ng/ml, premenopozal obez kadınlarda 23.0 ± 14.7 ng/ml bulmuşlardır.

Ellis ve arkadaşları (46) 183 sağlıklı çocuk ve 27 genç erişkinde yaptıkları çalışmada ortalama serum leptin değerini erkeklerde 3.4 ± 3.4 ng/ml, kızlarda 7.8 ± 5.8 ng/ml bulmuşlardır. Benzer şekilde sağlıklı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, ortalama leptin seviyesi kızlarda erkeklerden daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (erkeklerde 3.9 ng/ml, kızlarda 7.4 ng/ml) (75). Blum ve arkadaşları (47) ise 713 sağlıklı çocuk ve adölesanda (312 erkek, yaş ortalamaları 13.5 yaş, ve 401 kız yaş ortalamaları 13.1 yaş) yaptıkları çalışmada serum leptin seviyesinin yaş ile geniş dağılım gösterdiğini, kızlarda özellikle 12 yaşından sonra erkeklerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Kızlardaki seviye yaş ile artarken, erkeklerde düşmektedir.

Bizim çalışmamızda ortalama serum leptin seviyesi obez grubunda 76.5 ± 44.43 ng/ml, kontrol grubunda ise 5.42 ± 6.78 ng/ml idi. Obez grupta erkeklerin ortalama serum leptin seviyesi 66.1 ± 40.8 ng/ml, kızlarınsı ise 86.2 ± 4.59 ng/ml iken, en düşük serum leptin seviyesi 2.44 ng/ml, en yüksek 194.53 ng/ml bulundu. Sağlıklı erkeklerde ortalama serum leptin konsantrasyonu 2.65 ± 2.37 ng/ml, kızlarda 8.55 ± 8.63 ng/ml idi. Obez grubun

ortalama leptin seviyesini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.0000$). Hem obez hem de kontrol grubunda ortalama serum leptin seviyesi kızlarda erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırası ile $p=0.0337$, $p=0.0001$) (Tablo 5). Çalışmamızdaki kontrol grubu kız ve erkeklerde ortalama serum leptin seviyesi literatür verileri uyumlu idi (68-71). Ancak obez grubun ortalama serum leptin seviyesini literatür verilerinden yüksek bulduk. Biz çalışmamızda obez ve kontrol gruplarında serum leptin seviyesi ile yaş ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik (Şekil 3,4,5,6). Bu sonuçlarımız literatür verileri ile uyumlu idi (46,73).

Yapılan çalışmalarda çoğunlukla serum leptin konsantrasyonunun etnik kökenden etkilenmediği gösterilmiştir. Ellis ve arkadaşları (46) Avrupa, Afrika ve Meksika kökenli 183 Amerikalı çocukta yaptıkları çalışmada serum leptin konsantrasyonunun etnik köken ile değişmediğini tespit etmişlerdir. Nagy ve arkadaşlarının (72) sağlam çocuklarda yaptıkları çalışmada da (zenci-beyaz) serum leptin konsantrasyonunun etnik kökenden etkilenmediğini bulmuşlardır. Dagoze-Jack ve arkadaşları da (76) benzer sonuçlar elde ederken, Nicklas ve arkadaşları (77) zenci-beyaz obez postmenapozal kadınlarda yaptıkları çalışmada serum leptin düzeylerinde etnik farklılık tespit etmişlerdir. Bunu zenci kadınların beyaz kadınlardan daha zayıf olmaları ile açıklamışlardır. Bizim çalışmamız Türk çocukları arasında yapılmıştır. Sağlam Türk çocukları arasında yapılan diğer bir çalışma ile de sonuçlarımız benzerdir (78).

Leptin kritik miktarda yağ depolatarak pubertenin başlaması, menstruel siklusun devamı ve üreme için gereklidir. Puberte insan gelişimindeki kompleks olaylar serisinin en dikkat çekici olanlarından birisidir (79,80). Yaygın görüşe göre kızlarda pubertenin başlayabilmesi için belli bir vücut yağı veya vücut kitlesi olması gerekmektedir. Bu kritik oranın sağlanması leptin sayesinde olmaktadır. Testosteronun leptin konsantrasyonunu azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (45-48). Tanner evre 2' den itibaren kızlarda leptin seviyesinin artması devam ederken (östrojenin uyarıcı etkisi), erkeklerde düşmeye başlar (testosteronun negatif "feedback" etkisi) (45,69).

Obez ve sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada erkek ve kızlar karşılaştırılmış, kızlarda leptin konsantrasyonu erkeklerden yüksek, yağ dokusundan bağımsız ve Tanner evrelemesi ile değişken olduğu bulunmuştur. Leptinin yaş ve pubertel döneme bağlı olduğunu açıkça göstermişlerdir. Tanner evrelemesinde kontrol ve obez grubunda evre 1 ve 2'de leptin konsantrasyonunu diğer evrelerden daha yüksek bulmuşlardır (68). Benzer

şekilde Ellis ve arkadaşları (46) sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada kızlarda Tanner evrelerinin hepsinde leptin seviyesini erkeklerden daha yüksek bulmuşlardır. Erkeklerde en düşük leptin seviyesi evre 1’de, en yüksek seviyeyi ise evre 2’de tespit edilirken evre 3’den sonra düştüğü görülmüştür.

Clayton ve arkadaşlarının (75) 235 (110 erkek, 125 kız, yaşları 5-13 yaş) sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada serum leptin konsantrasyonunu prepubertel dönemde her iki cinsten benzer konsantrasyonlarda bulurken (erkeklerde 3.5 ng/ml, kızlarda 4.3 ng/ml), erken pubertel ve peripubertel dönemde serum leptin konsantrasyonunun her iki cinsten de paralel olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir. Erkeklerde leptin konsantrasyonunun evre 5’te en alt seviyeye indiği tersine kızlarda leptin seviyesinin midpubertede sabit kalıp evre 5’de yüksekliğin pik yaptığı görülmüştür. Pubertel kızlarda serum leptin seviyesi erkeklerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (erkeklerde 4.7 ng/ml, kızlarda 92 ng/ml). Leptini etkileyen faktörler yaş ve testiküler volüm olarak belirtilirken bütün evrelerde kız ve erkeklerde leptin seviyesini BMI ile pozitif ilişkili saptamışlardır.

Sağlıklı ve obez Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada ise prepubertel erkek çocukların prepubertel kızlardan ve pubertel erkeklerden, pubertel kızların ise prepubertel kızlar ve pubertel erkeklerden daha yüksek leptin seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca leptin seviyesinin Tanner evre 4 ve 5 kızlarda, evre 1 kızlardan daha yüksek seviyede olduğu, çocukluk çağı ve adölesan döneminde belirgin olarak yaşla ilgili bir cinsiyet farkı gösterdiği tespit edilmiştir (78).

Yaş, cinsiyet ve Tanner evrelemesinin obez çocuklarda leptin seviyesine etkisini inceleyen Wabitsch ve arkadaşları (69) ise çocuk ve adölesan yaş grubunda 480 obezde BMI ile vücut yağı arasında ilişki tespit etmişlerdir. Kızlarda serum leptin konsantrasyonunu bütün puberte dönemlerinde erkeklerden daha yüksek bulmuşlardır. Kızlarda serum leptin konsantrasyonu preadölesan dönem evre 1 ve 2’de (erkeklerde 13.66 ± 7.7 ng/ml, kızlarda 18.4 ± 10.8 ng/ml) erkeklerden yüksekken, bu fark evre 5’de daha belirgin tespit edilmiştir (erkeklerde 16.8 ± 12.6 ng/ml, kızlarda 28 ± 15.2 ng/ml). Tanner evrelerine göre ileri cinsiyet gelişim dönemlerinde serum leptin seviyesi obez kızlarda artmaktadır ancak erkeklerde bu artışı tespit edememişlerdir. Yaptıkları hormonal tetkikler sonucunda obez erkeklerde testosteronun serum leptin seviyesine negatif “feedback” etkisini tespit etmişlerdir. Tanner evre 2’den itibaren kızlarda leptin seviyesinin artması

devam ederken (östrojenin uyarıcı etkisi), erkeklerde düşmeye başladığını göstermişlerdir (testosteronun negatif “feedback” etkisi).

Ricardo ve arkadaşları da (45) benzer sonuçları tespit etmişlerdir. Kızlarda serum leptin konsantrasyonu 5-6 yaşından 14-15 yaşlarına kadar artarak yükselirken (4.3ng/dl→8.5ng/dl) erkeklerde 10 yaşına kadar vücut ağırlığına paralel olarak artıp 14-15 yaşlarında belirgin olarak düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada kızlarda leptin konsantrasyonu ile östrojen, FSH ve LH arasında pozitif bağlantı tespit edilmiş, puberte döneminde ise serum leptin konsantrasyonunu erkeklerde testosteronun negatif “feedback” etkisi ile her zaman düşük tespit etmişlerdir.

Blum ve arkadaşları (47) sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada leptin seviyesinin kızlarda yaş ve pubertel gelişimle arttığını, bu farkın evre 1 ve 5 arasında daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Erkeklerde ise leptin seviyesi Tanner evre 2’de en yüksek olup evre 5’e dek düşme göstermektedir.

Yapılan diğer çalışmalarda kız ve erkeklerde leptin konsantrasyonundaki farklılıkların vücut bileşiminde olan değişimi yansıttığı gösterilmiştir. Puberteden sonra kızlarda belirgin yağ kitlesi artışı vardır. Pubertel dönemdeki kızlarda leptin konsantrasyonundaki artışa vücut yağ kitlesindeki artış neden olmaktadır. Evre 3 ve 4-5 arasında serum leptin konsantrasyonunda iki üç kat artış tespit edilmiştir. Yaş ile leptin seviyesi arasında da ilişki tespit etmişlerdir. Ayrıca kızlarda serum leptin konsantrasyonunun pubertel gelişimle arttığını, özellikle peripubertel döneme göre evre 4-5’de değişimin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (81).

Biz çalışmamızda obez kızlarda Tanner evre 5’de en yüksek serum leptin seviyesini tespit ettik. Evre 1’de obez kızlardaki leptin seviyesi obez erkeklerden daha düşüktü, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Evre 2-4 ve evre 5’de obez kızların serum leptin seviyeleri aynı gruplardaki erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek idi. Evre 1’de kontrol grubu kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Aynı grupta evre 2-4 ve evre 5’de kızlardaki serum leptin seviyeleri erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırası ile $p=0.0152$, $p=0.0253$). Obez ve kontrol grubu kızlarda leptin seviyelerinde evre 1 ile evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit ettik ($p<0.005$). Obez erkeklerde evreler arası istatistiksel olarak anlamlı fark ve düşme bulamadık, kontrol grubunda ise erkeklerde evreler arası istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken düşme tespit ettik (Tablo 7). Obez erkeklerde serum leptin

konsantrasyonundaki artış dışında diğer sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Evre 5'deki obez erkek sayısının az olmasının bu uyumsuzluğa yol açtığını düşünmekteyiz.

Çocuklardaki obezite artmış serum total kolesterol, TG ve LDL-kol. ile ilişkilidir (82). Obezite ve lipoprotein gibi risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan çocukların çoğunluğunun genç yaşta hipertansiyon ve kalp hastalıklarının öncül belirtilerini gösterdiği, yetişkinlerde görülen aterosklerotik lezyonların izlerinin süt çocukluğu dönemlerinde meydana geldiği bilinmektedir (83).

Sothorn ve arkadaşları (82) 50 obez çocukta yaptıkları çalışmada serum total kolesterol, TG ve LDL-kol. seviyesini yüksek bulmuşlardır. On haftalık kilo verme programından sonra yapılan ölçümlerde ise ideal vücut ağırlığına ulaşma ile birlikte total kolesterol ve TG seviyelerinde düzelme gözlemişlerdir.

Obez çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise serum total kolesterol ve TG düzeylerinde yükselme, HDL-kol. düzeyinde azalma ve hiperinsülinemi tespit edilmiştir. Böyle bir metabolik durumun hayatın ilerki yıllarında aterogenezise ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabildiği, kolesterol ve lipoprotein düzeyleri üzerinde olumsuz etkilerinden dolayı obezitenin önlenmesinin, bütün çocuklar için önemli olduğu belirtilmiştir (84).

Steinberg ve arkadaşlarının (85) obez çocuklarda yaptığı çalışmada da BMI ile serum total kolesterol, LDL-kol. seviyesi arasında güçlü pozitif ilişki tespit etmişlerdir. Serum total kolesterol, LDL-kol. seviyesinin yüksekliğinin hayatın ilerki dönemlerinde kardiyovasküler hastalıklar için büyük risk taşıdığını belirtmişlerdir. Obez çocuklarda Gillum RF'nin (86) yaptığı çalışmada ise obezite göstergesi olarak bel-kalça oranı alınmış ve bu oranın BMI ile güçlü pozitif ilişki gösterdiği belirtilerek, HDL-kol. ile negatif, serum kolesterol, LDL-kol. oranı ile de pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmayı Freedman ve arkadaşları (87) yapmıştır. Bu çalışmada obez çocuklarda kolesterol ve LDL-kol. düzeyi yüksek, HDL-kol. düzeyi düşük belirlenerek, bunların aterojenik etkilerinin kolayca önlenebildiği, bu nedenle obezitenin başlangıcından itibaren izleniminin ve önlenmesinin önemli olduğu bildirilmiştir.

Biz çalışmamızda obez grubunda kontrol grubuna göre serum TG ve kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL-kol. seviyesini istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit ettik (sırası ile $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.000$). Serum LDL-kol.

seviyemiz obez grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulundu (Tablo 8). Bu verilerimiz literatür bilgileri ile uyumlu idi (82-87).

Karadeniz Bölgesinin endemik guatr bölgesi olması nedeniyle çalışmamızda obeziteyle beraber tiroid hormon seviyelerini de inceledik. Gıda alımını düşürdüğü ve enerji tüketimini arttırdığı için, leptine tiroidin olası etkileri sıkça araştırılmaktadır. Bununla birlikte günümüzdeki tiroid leptin ilişkisi verileri oldukça farklı ve karışıktır. Obezitede serum T_4 seviyesi normaldir. Artmış vücut kitlesini kompanze etmek amacı ile T_3 seviyesi yüksek tespit edilirken, TSH seviyesi normal bulunur. Kilo kaybı ve kalori kısıtlaması ile serum T_3 düzeyleri normale gelebilmektedir (49,88).

Kautzky-Willer ve arkadaşlarının (89) yaptıkları çalışmada obez hipotiroidilerin leptin seviyesini zayıf hipotiroidilerin leptin seviyesinden üç kat fazla, obez hipertiroidilerin leptin seviyesinden ise iki kat fazla bulmuşlardır. Tiroid fonksiyon testlerinin normale çekilmesinin leptin düzeyini etkilemediğini, serum leptin seviyesinin tiroid hormonlarından çok BMI ve vücut yağ kitlesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Benzer çalışmayı Matsubara ve arkadaşları da (90) yapmışlardır. Hipotiroidi ve hipertiroidili 368 Japon kızına tedavi vererek, tedavi öncesi ve sonrası serum leptin seviyesini incelemişlerdir. Tedavi sırasında serum leptin seviyesinde önemli bir değişikliğin olmadığını, adipozite ve cinsiyetin leptin konsantrasyonunda major belirleyici olduğunu, tiroid hormonlarının leptin sentez ve sekresyonunda rol oynamadığını tespit etmişlerdir.

Pinkey ve arkadaşları (91) yaptıkları çalışmada ise obez ötiroid ve tedavi almamış hipotiroidilerde leptin seviyesini yüksek, tedavi almamış hipertiroidi ve zayıf ötiroidilerde leptin seviyesini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada obezlerde plazma TSH seviyesinin vücut yağ oranı ve plazma leptin seviyesi ile orantılı olduğu saptanmıştır. Hipotiroidi vakaları T_4 ile tedavi edilince BMI'da değişme olmaksızın leptin seviyesinde belirgin bir azalma olduğu, böylece hipotiroidinin leptin konsantrasyonunu geri dönüşümlü olarak arttırdığını göstermişlerdir.

Obez çocuklarda yapılan başka bir çalışmada da subklinik hipotiroidili 108 obez hasta, TSH seviyesi normal olan 131 obez ötiroid grup ile dinlenme sırasında enerji harcanması, serum leptin ve lipid profili açısından karşılaştırılmış ve her iki grupta leptin seviyesi ve lipid profili açısından fark olmadığı bulunmuştur. Obez hastalarda TSH seviyesinin normalin üstünde olmasının enerji harcamasını etkilediği kanısına varmışlardır (92).

Obezite ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen Festuccia ve arkadaşları (93) ise 2672 obez üzerinde araştırma yaparak tiroid hastalıklarının obezlerde daha fazla görüldüğünü ve BMI ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır.

Asami ve arkadaşlarının (88) L-Tiroksin tedavisi alan konjenital hipotiroidili 51 çocukta yaptıkları çalışmada da tiroid hormon seviyeleri ile serum leptin seviyesi arasındaki ilişki araştırılmış, yaşları 1 ay-5 yaş olan grupta serum leptin seviyesinin serum TSH, FT₄ veya T₄ ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Yaşları 6-11 yaş olan grupta ise leptin seviyesi, T₄ ve BMI ile ilişki gösterirken TSH ve FT₄ ile ilişki göstermediğini saptayarak tiroid hormonlarının leptin sentez ve sekresyon üzerine etkisinin düşük olduğu kanısına varmışlardır.

Yaptığımız çalışmada T₃, T₄ seviyelerini obez grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek, TSH seviyesini ise obez grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit ettik (sırası ile p=0.001, p=0.0000, p=0.0000) (Tablo 9). Kontrol grubunun sonuçları, endemik iyot eksikliğindeki tiroid hormon sonuçları ile uyumlu idi. Obez çocuklarda ise tiroid hormon sonuçları normaldi. Obez çocuklarda sosyoekonomik durumun yüksek olması ve obezite etyolojisinde önemli rol oynayan hazır beslenme alışkanlığında yaygınlaşan iyotlu tuz kullanılmasının bu çocukları endemik guatrden koruduğunu düşünmekteyiz.

Obezitede hiperinsülinemi ve insülin rezistansı en önemli komplikasyonlardan biridir. İnsülin sekresyonundaki artış hiperinsülinemi yaparken, reseptörlerde azalma ve postreseptör düzeyinde saptanan bozukluklar insülin rezistansında rol oynamaktadır. Kilo kaybı ile de tüm bu bozuklukların düzeldiği bilinmektedir (49).

Young-Hayman D. ve arkadaşlarının (94) 5-10 yaş arasındaki 137 obez çocukta yaptıkları çalışmada vücut ağırlığı daha fazla olan kız çocuklarının daha fazla insülin ürettiklerini tespit etmişlerdir. Ayrıca BMI arttıkça insülin duyarlılığında düşme olduğunu ve bunun kız çocuklarında daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Benzer çalışmayı Chu ve arkadaşları da (95) yapmıştır. Yaşları 12-16 yaş arasında olan 1264 obez çocukta plazma leptin seviyesi ile insülin rezistansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Plazma leptin seviyesi ve BMI arttıkça insülin rezistans skorunun arttığını ve bunun erkeklerde kızlardan daha önemli olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada ise vücuttaki yağ dokusu ile kardiyovasküler hastalıklar ve insülin rezistans sendrom belirleyicileri arasındaki ilişki araştırılmış ve yağ dokusu arttıkça insülin rezistansının arttığı gösterilmiştir (96).

Çalışmamızda HbA1c seviyesini obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ($p=0.0000$) (Tablo 9). Her iki grupta serum insülin seviyesi ölçülemedi. Obez grupta HbA1c seviyesinin normal kilolu çocuklardan yüksek olması obez çocukların kan şekeri düzeylerinin iyi kontrol altına alınmadığını göstermektedir. Bu sonucumuz obez çocuklarda bir miktar insülin rezistansının olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Doğu Karadeniz Bölgesindeki sağlıklı ve obez çocuklarda serum leptin seviyesinin yaş, cinsiyet, pubertel gelişim ve metabolik/hormonal durum ile ilişkisini araştırdığımız çalışmanın sonuç ve önerileri şu şekildedir:

1- Serum leptin seviyesi obez çocuklarda normal kilolu çocuklardan yüksekti. Bu yükseklik her iki grupta kızlarda daha fazla idi. Tespit ettiğimiz en yüksek serum leptin seviyesi de literatür değerlerinin üzerinde idi.

2- Doğu Karadeniz Bölgesindeki obez çocukların ortalama serum leptin seviyesi literatürdeki obez çocukların serum leptin seviyesinden daha yüksek bulundu.

3- Serum leptin seviyesinin yaş ve BMI ile arttığı gösterildi.

4- Pubertel gelişim ile serum leptin seviyesi arasında güçlü bir bağlantı vardı. Serum leptin seviyesi tüm pubertel gelişim evrelerinde obez kız ve erkeklerde, sağlıklı kız ve erkeklerden yüksekti. Hem obez hem de sağlıklı kız çocuklarında serum leptin seviyesinde Tanner evre 1 ile evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. En yüksek serum leptin seviyesi obez kızlarda ve Tanner evre 5’de tespit edilerek östrojenin leptin üzerindeki uyarıcı etkisi gösterilmiş oldu. Sağlıklı erkek çocuklarında ise pubertel gelişim ile serum leptin seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düştüğü tespit edilirken, obez erkek çocuklarda bu düşme gösterilemedi.

5- Serum TG, kolesterol seviyesi obez çocuklarda yüksek, HDL-kol. seviyesini düşük tespit ettik. LDL-kol. seviyesi ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre yüksekti.

6- Kontrol grubundaki çocukların tiroid hormon seviyeleri endemik iyot eksikliğini düşündürmekteydi. Serum T₃ seviyesi yüksek, T₄ seviyesi düşük, TSH seviyesi ise yüksekti.

7- Obez çocuklarda tespit edilen HbA_{1c} yüksekliği insülin seviyesi bakılamamış olsa da insülin rezistansının göstergesi olarak kabul edildi.

8- Çocukluk yaş grubunda başlayan obezitenin beraberinde gelişen komplikasyonlar erişkin dönemde morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Doğu Karadeniz Bölgesindeki Sağlıklı ve Obez Çocuklarda Serum Leptin Seviyesinin Yaş, Cinsiyet, Pubertel Gelişim ve Metabolik / Hormonal Durum İle İlişkisi

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışma Doğu Karadeniz Bölgesindeki sağlıklı ve obez çocuklarda serum leptin seviyesinin yaş, cinsiyet, pubertel gelişim ve metabolik/hormonal durum ile ilişkisini tespit etmek amacıyla yapıldı.

Metod: Çalışmaya yaşları 4-16 arasında değişen 40 kız 30 erkek toplam 70 obez çocuk, kontrol grubu olarak ise aynı yaş grubunda 24 kız 25 erkek toplam 49 sağlıklı çocuk alındı. Obezite değerlendirmesi BMI'ye göre yapıldı. Obez grubun BMI'i yaş ve cinsiyete bağlı olarak 95. persentilin üzerindeydi. Kontrol grubunun BMI'i ise yaş ve cinsiyete bağlı olarak 25.-50. persentil arasında seyrediyordu

Obez ve kontrol grubunda pubertel gelişim Tanner evrelemeye göre yapıldı. Her iki grupta serum leptin, HDL-kol., LDL-kol., TG, kolesterol, tiroid hormonları ve HbA1c seviyeleri ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme Pearson ilişki analizi, varyans analizi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Sonuçlar: Obez grubun serum leptin seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.0000$). Hem obez hem de kontrol grubunda kızlarda serum leptin seviyesi erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p=0.0337$, $p=0.0001$). Obez ve kontrol grubunda serum leptin seviyesi ile yaş ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırası ile $p=0.024$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p=0.002$).

Obez kızlarda Tanner evre 5'te en yüksek serum leptin seviyesi tespit edildi. Obez ve kontrol grubunda kızlarda leptin seviyelerinde evre 1 ile evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu ($p<0.05$). Obez grubu erkeklerde Tanner evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ve düşme tespit edilemedi. Kontrol grubu erkeklerinde ise evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken düşme saptandı.

Serum TG, kolesterol seviyeleri obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek, HDL kol. seviyesi ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile $p=0.002$, $p=0.0000$, $p=0.002$).

Tiroid hormon seviyeleri(T_3, T_4) obez grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırası ile $p=0.001$, $p=0.0000$) bulunurken TSH seviyesi obez grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.0000$). Serum HbA1c seviyesi ise obez grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.0000$).

Sonuç olarak; obez çocuklarda serum leptin, LDL-kol., TG, kolesterol ve HbA1c seviyesinin yüksek, HDL-kol. seviyesinin düşük olması erişkin dönemde oluşacak komplikasyonlar için büyük risk oluşturmaktadır. Bu nedenle obezitenin çocukluk yaş grubunda önlenmesi ve tedavi edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

The Relationships Between Serum Leptin Levels and Age, Gender, Pubertal Development, Metabolic / Hormonal State of Healthy and Obese Children in Eastern Black-Sea Region

8. SUMMARY

Objective: This study has been performed in order to determine the relationships between the serum leptin level and the age, gender, pubertal development, metabolic and hormonal state of healthy and obese children in eastern black-sea region.

Method: The study included a group of 70 obese children, which is composed of 40 girls and 30 boys, and a control group of 49 healthy children, which is composed of 24 girls and 25 boys. The obesity evaluation is performed with BMI. The BMI of the obese group was over 95 percentile, depending on the age and gender. The BMI of the control group was changing between 25 and 50 percentile, again depending on the age and gender.

The pubertal development in both of the obese and control groups was performed in accordance with Tanner Staging. The HDL-chol., LDL-chol., TG, cholesterol, thyroid hormone and HbA1c levels were measured. The statistical evaluation is done with the Pearson Relationships Analysis, the variance analysis and with the Mann Whitney U Test.

Results: The leptin level of the obese group was significantly higher than the leptin level of the control group ($p = 0.0000$). The leptin level in the girls was significantly higher than the level in the boys, not only in the obese group, but also in the control group ($p=0.0337$, $p=0.0001$ respectively). In both of the obese and control groups, a statistically significant relationship was detected among serum leptin level, age and BMI ($p=0.024$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p=0.002$ respectively).

In the obese girls, the highest leptin level was detected in Tanner stage 5. There was a statistically significant level difference between the stage 1 and stage 5, in both of the obese and control groups of the girls ($p<0.05$). But such a relationship could not be detected among the obese boys. A level decrease was detected between the stages of the control group boys, but that decrease was not statistically significant.

The TG and cholesterol levels in the serum were significantly high, but the HDL chol. level was significantly low ($p=0.002$, $p=0.0000$, $p=0.002$ respectively).

Thyroid hormone levels (T_3 , T_4) in the obese group were significantly higher than the values in the control group ($p=0.001$, $p=0.0000$). But the TSH level in the obese group was significantly lower than the level in the control group ($p=0.0000$). HbA1c levels in serum were significantly higher in the obese group ($p=0.0000$).

In conclusion, the high values of serum leptin, LDL-chol., TG, cholesterol and HbA1c levels and the low values of HDL-chol. level cause a big risk for the potential complications in the adulthood. For this reason, we think that the obesity should be prevented and treated during the childhood.

9. KAYNAKLAR

- 1- Clement K: Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatrica*, 428:51-57, 1999.
- 2- Alikasıfoğlu A, Yordam N: Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Obezite, Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):475-481, 2000.
- 3- Meinders AE, Toornvliet AC, Pijl H: Leptin. *The Netherlands Journal of Medicine*, 49:247-252, 1996.
- 4- Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395:763-770, 1998.
- 5- Warden NS, Warden CH: Pediatric obesity. *Pediatric Endocrinology*, 44(2):339-355, 1997.
- 6- Keller C, Stevens KR: Childhood obesity: Measurement and risk assesment. *Pediatric Nursing*, 22(6):494-499, 1996.
- 7- Alemzadeh R, Lifshitz F: Childhood obesity. In: Lifshitz F. (ed). *Pediatric Endocrinology*, Marcell Dekker Inc., New York, pp. 753-774, 1996.
- 8- Giray M, Tarım Ö, Kınık E: Adölesanda obesite. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 35:1-10, 1992.
- 9- Liu C, Liu XJ, Barry G, Ling N, Maki RA: Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. *Endocrinology*, 138:3548-3554, 1997.
- 10- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM: The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet and physical activity. *American Journal of Medicine*, 105:145-150, 1998.
- 11- Levin BE, Routh VH: Role of the brain in energy balance and obesity. *American Journal of Physiology*, 271:491-500, 1996.
- 12- Kaplan LM: Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology*, 115:997-1001, 1998.
- 13- Flier JS, Flier EM: Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell*, 92:437-440, 1998.

- 14- Dursun A, Coşkun T: Enerji homeostazi. *Obezite, Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):482-491, 2000.
- 15- Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TIA, Andersen T, Hansen AT: Identification of two novel missense mutation in the human ob gene. *International Journal of Obesity*, 21:321-326, 1997.
- 16- Weigle DS, Kuijper JL: Obesity genes and the regulation of body fat content. *BioEssays*, 18:867-874, 1996.
- 17- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV: Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45:1455-1462, 1996.
- 18- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Bum P: Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 269:546-549, 1995.
- 19- Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD: Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *Biological Chemistry*, 271:3971-3974, 1996.
- 20- Frederich RC: Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. *Clinical Investigation*, 96:1658-1663, 1995.
- 21- Rock FL, Altmann SW, vanHeek M, Kastelein RA, Bazon F: The leptin haemopoietic cytokine fold is stabilized by an intrachain disulfide bond. *Hormon Metabolism Research*, 28:649-652, 1996.
- 22- Considine RV, Caro JF: Leptin: Genes, concepts and clinical perspective. *Hormone Research*, 46:249-256, 1996.
- 23- Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jensen MD, Lloyd RV: Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology*, 66:145-150, 1997.
- 24- Auwerx J, Staels B: Leptin. *Lancet*, 351:737-742, 1998.
- 25- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X: Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84:491-495, 1996.
- 26- Bado A, Attoub S, Slevasseur S, Kermorgant JP, Laigneau NM: Leamarchand-brustel, MJM Lewin. The stomach is a source of leptin, 8th International Congress on Obesity Hot Topic abstracts Paris:35, 1998.
- 27- Van Haermelen V, Reynisdottir S, Hoffstedt J, Lönnqvist F, Arner P: Leptin secretion rates from subcutaneous and omental fat tissue in women. *International Journal of Obesity* 22 (suplement 3) :S41 (8th International Congress on Obesity Paris) 1998.

- 28- Abima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382: 250, 1996.
- 29- Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I: Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes*, 45:1511-1515, 1996.
- 30- Segal RK, Landt M, Klein S: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 45:988-991, 1996.
- 31- Blum WF: Leptin: The voice of the adipose tissue. *Hormone Research*, 48(4):2-8, 1997.
- 32- Wilding J, Widdowson P, Williams G: Neurobiology. *British Medical Bulletin*, 53:286-306, 1997.
- 33- Loftus TM, Maggs DG, Lane MD: The adipose tissue/central nervous system axis. *Diabetologia*, 40:16-20, 1997.
- 34- Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A: Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 100:2858-2864, 1997.
- 35- Krotkiewski M, Holmgren E, Ulla Karisson, Carisson LMS, Carisson B: Weight loss and cerebrospinal fluid leptin in obesity. *Lancet*, 351:415-416, 1998.
- 36- Alikasıfoğlu M, Tunçbilek E: Vücut ağırlığını düzenlemede genetik faktörler. *Katki Pediatri Dergisi*, 21(4):507-512, 2000.
- 37- Sorensen TIA, Echwald SM, Holm JC: Leptin in obesity. *British Medical Journal*, 313:953-954, 1996.
- 38- Hamann A, Matthaei S: Regulation of energy balance by leptin. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 104:293-300, 1996.
- 39- Caro JF: Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care*, 22(1):18-23, 1998.
- 40- Krempler F, Hell E, Winkler C, Breban D, Patsch W: Plasma leptin levels: Interaction of obesity with a common variant of insulin receptor substrate-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 18:1686-1690, 1998.
- 41- Smith FJ, Rivera I, Tanenbaum R, Smith W, Campfield LA: Weight loss reverses decreased sensitivity to exogenous ob protein (leptin) in diet-induced obese mice. *International Journal of Obesity*, 22(S3):41, 1998.
- 42- Gura T: Obesity sheds its secrets, leptin's other hormonal links. *Science*, 275:751-753, 1997.
- 43- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372:425-431, 1994.

- 44- Esler M, Vaz M, Collier G, Nestel P, Jennings G: Leptin in human plazma in derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet*, 351:879, 1998.
- 45- Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C: Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertel stage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82:2849-2855, 1997.
- 46- Ellis JK, Nicolson M: Leptin levels and body fatness in children: Effects of gender, ethnicity and sexual development. *Pediatric Research*, 42:484-488, 1997.
- 47- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, et all: Plasma leptin levels in healty children and adolescent: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertel stage, testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82:2904-2910, 1997.
- 48- Nagy TR, Gower BA, Trowbridge A, Dezenberg C, Shewchuk RM, et all: Effects of gender, ethnicity, body composition and fat distribution on serum leptin concentration in normal weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334:292-295, 1996.
- 49- Gönç N: Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):513-517, 2000.
- 50- Arslanian SA: Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood. In: Sperling MA (ed) *Pediatric Endocrinology*: Philadelphia, WB Saunders Co, 523-547, 1996.
- 51- Vanderschueren-Lodeweyckx M: The effect of simple obesity on growth and growth hormone. *Hormone Research*, 40:23-30, 1993.
- 52- Chalew SA, Lozano RA, Armour KM, Zadik Z, Kowarski AA: Reduction of plasma cortisol levels in childhood obesity. *Journal of Pediatrics*, 119:778-780, 1991.
- 53- Caprio S, Tamborlane WV: Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinology of Metabolism North Americane*, 28:731-747, 1999.
- 54- Kandemir N: Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):500-506, 2000.
- 55- Bray AG: Classification and evaluation of the obesities. *Medical Clinical of North America*, 73:161-184, 1989.
- 56- Enzi G, Ingelman EM, Caretto F, Rubatelli F, Grello P, et all: Adipose tissue development in utero. *Diabetologia*, 18:135-140, 1980.
- 57- Rosenbaum M, Liebel RL: Pathophysiology of childhood obesity. *Adv Pediatrics*, 35:73-137, 1988.

- 58- Poskitt EME: The fat child. In: Brook C. G. D. (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*, Blackwell Sciences Ltd., Oxford, pp. 210-323, 1995.
- 59- Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM: Standardized percentile curves of body mass index for children and adolescents. *American Journal of Disease Childhood*, 145:259-263, 1991.
- 60- Must A: Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63:445-447, 1996.
- 61- Silvesti JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, Kenny AS, Hauptman SA, et al: Polysomnography in obese children with a history of sleep associated breathing disorder. *Pediatric Pulmonology*, 16:124-129, 1993.
- 62- Steenbergen WV, Lanrkmars S: Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Internal Journal of Obesity*, 19:3:27-36, 1995.
- 63- Işık P, Naçar N: Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):587-597, 2000.
- 64- Dietz WH, Gross WL, Kirkpatrick JA: Blount disease (tibia vera): Another skeletal disorder associated with childhood obesity. *Journal of Pediatrics*, 101:735-737, 1982.
- 65- Bilginturan N: Çocukluk yaşı obezitetlerinde tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21(4):527-536, 2000.
- 66- He Q, Karlberg J: Prediction of adult overweight during the pediatric years. *Pediatric Research*, 46: 697-703, 1999.
- 67- Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P: Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *Journal of Pediatrics*, 136:365-369, 2000.
- 68- Hassink SG, Sheslow DV, Lancey E, Concidine RV, Caro JF, et al: Serum leptin in children with obesity: Relationship to gender and development. *Pediatrics*, 98:201-203, 1996.
- 69- Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F: Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *Journal of Clinical Investigation*, 100:808-813, 1997.
- 70- Nakane T, Asayama K, Hayashibe H, Uchida N, Kodera K: Changes in serum leptin concentration during behavioral therapy in obese children. *Endocrinology of Japan*, 46(5):703-709, 1999.
- 71- Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P: Circulation leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. *European Journal of Endocrinology*, 139(6):591-597, 1998.

- 72- Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM: Effects of gender, ethnicity, body composition and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82:2148-2152, 1997.
- 73- Considine RV, Sinha MK, Bauer TL, Caro JF, Stephens TW: Serum immunoreactive leptin concentration in normal weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, 334: 292-295, 1996.
- 74- Rosenbaum M, Nicholson M, Hirsch J: Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81:3424-3427, 1996.
- 75- Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ: Serum leptin through childhood and adolescence. *Clinical Endocrinology*, 46:727-733, 1997.
- 76- Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M: Plasma leptin and insulin relationships in obese and non obese humans. *Diabetes*, 45:695-698, 1996.
- 77- Nicklas BJ, Toth MJ, Goldberg AP, Poehlman AT: Racial differences in plasma leptin concentrations in obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82:315-317, 1997.
- 78- Kirel B, Doğruel N, Akgün N, Kılıç FS, Uçar B: Serum leptin levels during childhood and adolescence: Relationship with age, adiposity and puberty. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 41:447-455, 1999.
- 79- Frisch RE, McArthur JW: Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 185:949-951, 1974.
- 80- Vogel G: Leptin: a trigger for puberty? *Science*, 274:1466-1467, 1996.
- 81- Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K: Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. *Archives of Disease in Childhood*, 77:396-400, 1997.
- 82- Sothorn MS, Despinasse B, Brown R, Suskind RM, Udall JN: Lipid profiles in obese children and adolescents before and after significant weight loss: differences according to sex. *South Medical Journal*, 93:278-282, 2000.
- 83- Smoak CG, Burke GL, Webber LS, Harsha DW, Srinivasan SR: Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 125:364-372, 1987.
- 84- Knip M, Nuutinen O: Long-term effects of weight reduction on serum lipids and plasma insulin in obese children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57:490-493, 1993.

- 85- Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacops DR Jr, Sinaiko AR: Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *Journal of Pediatrics*, 138(4):453-454, 2001.
- 86- Gillum RF: Distribution of waist-to-hip ratio, other indices of body fat distribution and obesity and associations with HDL cholesterol in children and young adults aged 4-19 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Obesity and Relation of Metabolic Disorders*, 23(6):556-563, 1999.
- 87- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS: The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1):1175-1182, 1999.
- 88- Asami T, Ciomarten T, Uchiyama M: Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children. *Pediatrics of International* , 42(3):293-295, 2000.
- 89- Kautzky-Willer A, Ludwig C, Nowotny P, Roden A, Huerner C: Elevation of plasma leptin concentrations in obese hyperinsulinaemic hypothyroidism before and after treatment. *European Journal of Clinical Investigation*, 29(5):395-403, 1999.
- 90- Matsubara M, Yoshizawa T, Morioka T, Katayose S: Serum leptin and lipids in patients with thyroid dysfunction. *Journal Atherosclerosis Thrombosis*, 7(1):50-54, 2000.
- 91- Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, Johnson AB, Lightman SL: Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clinical Endocrinology(oxford)*, 49(5):583-588, 1998.
- 92- Tagliaferri M, Berselli ME, Minocci A, Petroni ML, Viberti GC, et al: Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research*, 9(3):196-201, 2001.
- 93- Festuccia F, Romiti A, Buzzetti R, Salandri A, Montesani C, et al: Latent 94-thyroid diseases in obesity. *Recenti Programme Medicine*, 89(4):165-168, 1998.
- 94- Young-Hymen D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D: Evaluation of the insulin resistance in 5 to 10 year old overweight/obese african-american children. *Diabetes Care*, 24(8):1359-1364, 2001.
- 95- Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB: Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan- The Taipei Children Heart Study. *Internal Journal of Obesity Relation Metabolic Disorder*, 24(10):1265-1271, 2000.
- 96- Owens S, Gutin B, Barbeau P, Litaker M, Allison J: Visceral adipose tissue and markers of the insulin resistance syndrome in obese black and white teenagers. *Obesity Research*, 8(4):287-293, 2000.