ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ
BİLİM DALI

EKSOJEN OBEZİTELİ ÇOCUK HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARI VE ESER ELEMENTLER

Uzm. Dr. Atilla ÇAYIR

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Yan Dal Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ii
TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
KISALTMALAR DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. Obezite 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyopatogenez 4
2.1.4. Değerlendirmesi 8
2.1.5. Tedavi 9
2.1.6. Komplikasyonlar 12
2.1.7. Obezite ve metabolik sendrom 14
2.2. Tiroid bezi 15
2.2.1. Anatomi ve histolojisi 15
2.2.2. Tiroid hormonlarının fizyolojisi 16
2.3. Eser Elementler 20
2.3.1. Çinko 20
2.3.2. Bakır 22
2.3.3. Mangan 22
2.3.4. Selenyum 23
3. GEREÇ ve YÖNTEM 25
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇLAR 58
7. KAYNAKLAR 60

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17.04.2012 oturum tarihli ve ‘2-2/d’ nolu Kürsü Kurulu kararı ile ‘Eksojen Obeziteli Çocuk Hastalarda Tiroid Fonksiyonları ve Eser Elementler’ isimli Çocuk Endokrinoloji yan dal uzmanlık tezi konusunun araştırma görevlisi Uzm. Dr. Atilla ÇAYIR tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kuruluna gönderilmiştir. Etik kurulun 27.09.2012 tarih ve ‘6’ sayılı toplantısının ‘5’ no’lu kararı ile araştırmanın etik kurula uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 29.08.2012 tarihli ‘2’ nolu oturumunda, ‘32’ sayılı kararı ile Doç. Dr. Hakan DÖNERAY denetiminde çalışılmak üzere kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen ve varlıklarını her zaman yanımda hissedeceğim Prof. Dr. Zerrin ORBAK, Prof. Dr. Behzat ÖZKAN ve Doç. Dr. Hakan DÖNERAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalının kıymetli Öğretim Üyelerine,

Çalışmanın gerçekleşmesi için yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM ve Araş. Gör. Nezahat KURT'a,

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlara,

Yoğun çalışma temposu içinde birlikte keyifle çalıştığım Hem. Gülseren DUMLU, Uzm. Dr. Avni KAYA ve diğer yan dal asistan arkadaşlarıma,

Sıkıntı ve mutluluğumu paylaştığım, fikirlerine çok kıymet verdiğim canım kardeşim Uzm. Dr. Mehmet İbrahim TURAN'a

Her zaman manevi desteklerini hissettiğim Anne ve Babama,

Hayatımın her anında yanımda olan ve fikirleriyle yol gösteren canım Eşime, mutluluk kaynağım Göktuğ ve Görkem'e çok teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Atilla ÇAYIR

ÖZET

EKSOJEN OBEZİTELİ ÇOCUK HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARI VE ESER ELEMENTLER

Obezite enerji dengesindeki bozukluk sonrası gelişen multifaktöryel bir hastalıktır. Obezitede endokrin sistemin etkilendiği bilinmektedir. Obez çocuklarda serum tiroid hormonları ve eser element düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir. Serum tiroid hormonlarındaki değişim, serum eser element düzeylerinde meydana gelen değişimden kaynaklanabilir. Bu çalışmanın amacı eksojen obezite tespit edilen çocuk hastalarda serum tiroid hormon düzeylerinde meydana gelen değişimin serum eser element düzeylerindeki değişimi ile ilişkili olup-olmadığını değerlendirmektir.

Eksojen obezite tanılı 85 çocuk çalışma grubunu oluştururken, aynı cinsiyet ve benzer yaştaki 24 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Serum tiroid situmülan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), serbest triiyodotironin (sT3), tiroglobulin (TG), selenyum (Se), çinko (Zn), bakır (Cu) ve Mangan (Mn) düzeyleri çalışma grubunda tedaviden önce ve tedavinin 3. ve 6. aylarında ölçülürken, kontrol grubunda bir kez ölçüldü.

Obez hastaların tedavi öncesi trigliserid, kolesterol ve LDL değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,01, p=0,001, p=0,001). Hasta grubunda tedavi öncesi açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, AKŞ/açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulundu (p=0,003, p=0,001, p=0,006, p=0,001, p=0,001). Çalışma grubunda tedavi öncesi sT4 düzeyinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak arttığı saptandı (p=0,006). Hasta grubunda tedavi öncesi Zn düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,009). Obez çocuklarda tedavi öncesi, tedavinin 3 ve 6. aylarındaki serum Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,001, p=0,001).

Sonuç olarak; eksojen obezite tanılı çocuklarda sT4, Zn, Mn ve Se düzeyleri anlamlı olarak etkilenmektedir. Serum sT4 düzeyindeki değişim eser element konsantrasyonunda meydana gelen değişim ile ilişkili değildir.

Anahtar kelimeler: eser elementler, obezite, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

THYROID FUNCTIONS AND TRACE ELEMENTS IN CHILD PATIENTS WITH EXOGENOUS OBESITY

Obesity is a multifactorial disease developing following impairment of the energy balance. The endocrine system is known to be affected in obesity. Serum thyroid hormones and trace element levels have been shown to be affected in obese children. Changes in serum thyroid hormones may result from changes occurring in serum trace element levels. The aim of this study was to evaluate whether or not changes in serum thyroid hormone levels in children with exogenous obesity are associated with changes in trace element levels.

Eighty-five children diagnosed with exogenous obesity constituted the study group and 24 age- and sex-matched healthy children made up the control group. Serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), thyroglobulin (TG), selenium (Se), zinc (Zn), copper (Cu) and manganese (Mn) levels in the study group were measured before and at the 3rd and 6th months of treatment, and once only in the control group.

Obese patients' pre-treatment triglyceride, cholesterol and LDL values were significantly higher than those of the control group ($p=0.01$, $p=0.001$ and $p=0.001$). Patient group pre-treatment fasting blood sugar (FBS), fasting insulin, FBS/fasting insulin, HOMA-IR and HbA1c levels differed significantly from those of the control group ($p=0.003$, $p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.001$). Pre-treatment fT4 level in the study group rose significantly by the 6th month ($p=0.006$). Zn levels in the patient group were significantly low compared to the control group ($p=0.009$). Mn and Se levels in the obese children before and at the 3rd and 6th months of treatment were significantly higher than those of the control group ($p=0.001$, $p=0.001$).

In conclusion, fT4, Zn, Mn and Se levels are significantly affected in children diagnosed with exogenous obesity. The change in serum fT4 levels is not associated with changes in trace element concentrations.

Key words: trace elements, obesity, thyroid functions test

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

Cu : Bakır

DIT : Diiyodotirozin

HDL : Yüksek dansiteli liporotein

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment-insulin Direnci

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MC3R, MC4R : Melanokortin reseptörler

MIT : Monoiyodotirozin

Mn : Mangan

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

RT : Rölatif Tartı

Se : Selenyum

sT3 : Serbest T3

sT4 : Serbest T4

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TG : Tiroglobulin

TPO : Tiroid peroksidaz

TRH : Tirotropin serbestleştirici hormon

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

VKİ : Vücut Kitle İndeksi = Body Mass İndeks (BMI)

Zn : Çinko

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye'de çocukluk çağı obezite prevalansı 4

Tablo 2. Obezite etiyopatogenizde rol alan etkenler..... 7

Tablo 3. Obeziteye bağlı komplikasyonlar 13

Tablo 4. Oral Glukoz Tolerans Testinin Değerlendirilmesi..... 15

Tablo 5. Yaş gruplarına göre serum T4, T3, sT3, sT4, TG ve TSH düzeyleri 19

Tablo 6. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 28

Tablo 7. Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 29

Tablo 8. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması..... 30

Tablo 9. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ile 3. ay, tedavi öncesi ile 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin karşılaştırılması..... 31

Tablo 10. Çalışma grubunda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid profili ve karaciğer enzim düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 32

Tablo 11. Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid ve karaciğer enzim düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması..... 33

Tablo 12. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid ve karaciğer enzim düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması..... 34

Tablo 13. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ile 3. ay ve tedavi öncesi ile 6. aydaki lipid profili ve karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması 35

Tablo 14. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci parametreleri ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 36

Tablo 15. Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci göstergeleri ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 37

Tablo 16. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci göstergeleri ve HbA1c düzeylerinin, obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması..... 38

Tablo 17. Çalışma grubunda tedavi öncesi insülin direnci parametreleri ve HbA1c düzeylerinin tedavinin 3. ay ve tedavinin 6. ayındaki düzeylerle karşılaştırılması 39

Tablo 18. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 40

Tablo 19. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 41

Tablo 20. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması 42

Tablo 21. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin tedavinin 3. ve 6. aydaki, düzeylerle karşılaştırılması 43

Tablo 22. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 44

Tablo 23. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 45

Tablo 24. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalardaki düzeylerle karşılaştırılması 46

Tablo 25. Çalışma grubunda tedavi öncesi Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin tedavinin 3. ve aydaki düzeylerle karşılaştırılması 47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite günümüzde yaygınlığı ve sebep olduğu hastalıklar nedeniyle tüm dünyanın önemli sağlık sorunlarından biridir (1). Obezite basit olarak alınan enerjinin harcanana göre fazlalığı sonucu gelişirse de genetik yapı, enerji metabolizmasını etkileyen durumlar, yeme alışkanlığı ve sosyo-kültürel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Obezite kardiyovasküler, solunum, endokrin, gastrointestinal ve lokomotor sistemlerde önemli sistemik etkilere yol açar. Obezite gelişimine neden olabilecek faktörler üzerinde sıklıkla durulmaktadır. Etiyolojiyi belirlemek ve tedaviyi planlamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (1, 2).

Obezitenin endokrin işlevleri etkilediği bilinmekte olup, çocuklarda ve ergenlerde tiroid işlevleri üzerine etkisi ve bu etkilerin klinik anlamı üzerinde durulmaktadır. Obez erişkin, ergen ve çocuklarda serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin, obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve birlikte periferik tiroid hormonlarında da artış olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak insülin direncine benzer şekilde tiroid hormon direncinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ hücrelerinde çok sayıda TSH reseptörü bulunduğu ve bunun şişmanlık ile TSH arasındaki ilişkiyi açıkladığı ileri sürülmüştür (3, 4).

Obez çocuklarda beslenme kalitesi kötüdür. Beslenme alışkanlıklarına göre eser element düzeyleri değişmektedir (5). Washi ve Ageib (6) yaptığı çalışmada obez çocukların diyetle karbonhidrat ve yağ alımının yüksek, kalsiyum, demir ve çinko (Zn) alımlarının ise düşük olduğu tespit etmişlerdir. Buradan yola çıkarak obez çocuklarda diğer eser element düzeylerinde de değişiklik olabileceği düşünülebilir. Çinko birçok biyokimyasal reaksiyon ve protein sentezi için gerekli bir elementtir. İnsülin ve insülin reseptör aktivitesi çinko düzeyi ile

ilişkili olabilir. Obez çocuk ve adölesanlarda Zn düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (5, 7). Yapılan bir çalışmada obezlerde Zn düzeyinin normal kilolu çocuklara göre düşük olduğu, yapılan çinko takviyesi ile insülin rezistansında düzelme olduğu kaydedilmiştir (8).

Serum eser element düzeylerindeki değişimin tiroid fonksiyonlarını etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (9-13). Buna göre eksojen obezitesi olan hastalarda serum tiroid fonksiyonlarındaki değişiklik, serum eser element düzeylerindeki değişimden kaynaklanabilir.

Biz bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji kliniğine başvuran eksojen obezite saptanan çocuklarda obezitenin derecesi ile tiroid hormonlarındaki etkilenme düzeyi ve serum eser element düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanım

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olan enerji metabolizması bozukluğudur. Vücut ağırlığının artışı obezite ile aynı anlama gelmez. Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi, vücut kompozisyonunda insan sağlığını bozacak düzeyde yağ miktarının aşırı artışı olarak tanımlamıştır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Obezite günümüzün büyük bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Obezite sıklığı, ülkeden ülkeye, yaşa, cinsiyete, sosyoekonomik düzeye, ırka göre değişiklik göstermektedir. Çocuklarda obezite prevalansına yönelik yapılan çalışmalarda farklı ülkelerde farklı veriler elde edilmiştir. Amerika'da çocuk ve adölesanların % 17'si obez iken; Almanya'da % 5,1, Yunanistan'da % 10,8 ve Fransa'da % 2,7 oranında çocukluk çağı obezitesi bildirilmiştir (2). Amerika'da fazla tartılı çocuk ve adölesanlarda eklenince obezite prevalansı % 31'e kadar çıkmaktadır (14). Türkiye'de obezite sıklığının genel olarak Avrupa ülkelerine benzediği söylenebilir. Türkiye'de obezite prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların verileri Tablo 1'de görülmektedir (15, 16).

Tablo 1. Türkiye'de çocukluk çağı obezite prevalansı

	%	Yıl
İstanbul	4	2002
Ankara	3,6	2004
Aydın	3,7	2005
Antalya	8,4	2003
Bursa	7,8	2007
Erzurum	4,3	2008
Kayseri	4,9	2010
Elazığ	1,6	2007
Van	2,2	2007

Çocuk döneminde ortaya çıkan obezite, gelecekte kalp damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, solunum yolu problemleri, ortopedik ve kozmetik birçok sağlık sorununu da neden olabilmektedir. Çocukluk çağında obez olan bireylerin yaklaşık % 30'unun obez yetişkinler olacağı bildirilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi, yetişkin obezitesi sıklığının azalması açısından önemlidir (17).

2.1.3. Etiyopatogenez

Obezitenin patolojisi hala çok karmaşık bir konu olsa da; enerji alımı ile enerji kullanımı arasındaki dengenin bozulduğu bir hastalık olduğu düşüncesi kabul görmektedir. Enerji dengesi dinamiktir ve uzun dönemde vücut ağırlığı ve yağ depolarındaki stabilite ile açıklanabilir. Bazal metabolizma hızı, fiziksel aktivite ve vücutta oluşan ısının (termogenez) toplamı vücudun toplam enerji kullanımını belirler. Kilo artışı toplam enerji tüketiminde

artışa, kilo kaybı ise toplam enerji tüketiminde azalmaya yol açar. Obezite aşırı yağ veya enerji ile karşılaşan besin sisteminin toplam enerji kullanımındaki dengeyi kurmak üzere oluşturduğu bir çözüm olarak düşünülebilir. Obezlerde termogenez bozukluklarının olduğu ileri sürülmüştür. Normal bireyler aşırı yiyecek aldığında, vücudun termogenez ile kalori harcaması sonucunda normal kilosunu koruyabilmektedir. Obezlerde ise bu termik yanıtın bozuk olduğu saptanmıştır (17, 18). Enerji dengesinde; anoreksijenik ve oreksijenik faktörler rol alır. Oreksijenik faktörler; nöropeptid-Y, noradrenalin, opiatlar, melanin konsatre eden hormon, galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein, oreksin, gama amino butirik asit ve glutamattır. Anoreksijenik föktörler ise; insülin, leptin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptid-I, α-melanin stimüle edici hormon, proopiomelanokortin, melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon, kokain ve amfetamin regulated transkript, norepinefrin β-reseptör, kalsitonin geni related peptid ve adrenomedüllindir (17, 19). Obezitede iştah ve enerji dengesinin nasıl düzenlendiğinin iyi anlaşılması gereklidir. Enerji dengesinin düzenlenmesi üç sistemin birlikte çalışmasıyla gerçekleşir. Afferent sistem; leptin ve diğer kısa dönem tokluk ve beslenme iletilerinden oluşur. Açlık sinyalleri glukoz, ghrelin ve kortizol iken; tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukogan, glukagon–benzeri peptid-1, bombesin, kolesistokinin ve somatostatindir. Merkezi sinir sisteminde ventromedial hipotalamus; ventromedial ve arkuat çekirdekler, paraventriküler çekirdek ve lateral hipotalamus rol alır. Afferent iletiler ventromedial hipotalamusa ulaştıktan sonra enerji alımı ya da harcanmasını sağlayan yolaklar devreye girer. Bu sistemde anoreksijenik; pro-opiomelanokortin, a-melanosit uyarıcı hormon ve kokain /amfetamin- regüle transkript ile oreksijenik; nöropeptid Y ve agouti-related protein olmak üzere iki mekanizma çalışmaya başlar. Her iki mekanizma da paraventriküler ve lateral hipotalamik alanda bulunan MC4R, MC3R için birbiri ile yarışır. MC4R enerji alımını düzenlerken MC3R enerji harcanmasını kontrol eder (17, 20). Efferent

sistem; iştah ve tokluk, otonomik, termojenik ve motor effektörlerden oluşur. Ventromedial hipotalamustan gelen anoreksijenik ve oreksijenik iletiler perifere sempatik sinir sistemi (enerji harcanımı) veya vagus (enerji depolanması) yolu ile aktarılırlar. Sempatik sinir sistemi üzerinden enerji harcanması; iştahı azaltarak, tiroid hormon salgılanmasını artırarak, iskelet kasında β2 adrenerjik reseptörleri uyararak ve yağ dokusunda lipolizi önleyerek gerçekleştirilir. Vagus üzerinden ise; insülin salınımı ve duyarlılığını, barsak peristaltizmi artırarak, kalp hızını azaltarak yapmaktadır. Bu üç sistemdeki genetik, anatomik veya metabolik bozukluklar enerji dengesinde bozukluk oluşturarak obeziteye neden olabilir. Bu nedenle obezitenin etiyopatogenezi multifaktöryeldir. Genetik, nöroendokrin, metabolik, psikolojik, çevresel ve sosyokültürel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişmektedir (20-22). Tablo 2'de etiyopatogenezde rol alan etkenler gösterilmiştir (22).

Tablo 2. Obezite etiyopatogenizde rol alan etkenler

Genetik	**Anne, baba ve kardeşlerde obezite**
	Tek gen mutasyonları - Leptin - Leptin reseptörü - Propiomelanocortin - Prohormon convertase 1 - Melanocortin 4 reseptörlerini kodlayan genlerdeki mutasyon
	Genetik sendromlar - Turner sendromu - Prader Willi sendromu - Bardet Biedl sendromu - Carpenter sendromu - Cohen sendromu - Alström sendromu - Angelman sendromu - Borjeson-Forsmann-Lehman sendromu
Çevresel	- Düşük sosyoekonomik düzey - Depresyon gibi psikolojik etkenler - Beslenme alışkanlıkları (örneğin, fast food varlığı, yüksek yağlı yiyecekler, fruktoz, kalsiyum, eser elementler - Televizyon, elektronik oyunlar ve bilgisayar başında harcanan zaman - Düşük fiziksel aktivite - Çeşitli ilaçlar (streoidler, antidepresanlar, antipsikotikler)
Endokrin ve Metabolik	- Cushing sendromu - Hipotiroidizm - Büyüme hormonu eksikliği - Hiperinsülinemi - Psödohipoparatiroidizm - Hipotalamik bozukluklar (Travma, tümör, infiltrasyon, enfeksiyon)
Diğer	- Prematürite - Gebelik haftasına göre düşük veya kilolu olma - Yeterli anne sütü alamama - Enfeksiyonlar (adenovirus-36 enfeksiyonları)

2.1.4. Obezitenin Değerlendirilmesi

Obezite değerlendirmesinde en sık antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Bu amaçla, vücut kitle indeksi (VKİ), ideal vücut ağırlığı yüzdesi, kol çevresi ölçümü, triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü, bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranı kullanılmaktadır (19, 23).

Vücut kitle indeksi; obezitede en sık kullanılan antropometrik ölçüm vücut kitle indeksidir. VKİ, vücut ağırlığının (kg), boyun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesi ile elde edilir. 6-18 yaş Türk çocuklarının VKİ persentil eğrilerinin yayınlanmasından sonra VKİ değerlendirmesi için bu referanslar kullanılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün çocukluk çağında VKİ değerlendirmesi önerilerine göre VKİ persentilleri % 85-95 olanlar fazla kilolu, % 95-99 olanlar obez ve % 99 ve üzeri olanlar morbid obez olarak sınıflanmaktadır (19, 23).

İdeal vücut ağırlığı yüzdesi; hesaplamada cinsiyete ve yaşa göre hazırlanmış büyüme ve vücut ağırlığı persentil çizelgeleri kullanılır. Ölçülen boy hangi yaşın 50 persentiline uyuyorsa, bu boy yaşı olarak kabul edilir. Boy yaşının 50 persentildeki vücut ağırlığı ise ideal ağırlıktır. İdeal ağırlık, ölçülen vücut ağırlığına bölünerek 100 ile çarpıldığında ideal vücut ağırlığı yüzdesi elde edilir. İdeal vücut ağırlığı yüzdesine göre; % 90-110 normal, % 110-120 fazla kilolu, % 120-140 obezite, % 140 üzeri olanlar morbid obez olarak değerlendirilmektedir (19, 23).

Kol çevresi ölçümü; kol çevresi ölçümü de yağ dağılımı gösterir. Aynı işlem üç kez tekrarlanarak ortalaması alınır (23).

Deri kıvrım kalınlığı ölçümü; vücuttaki fazla yağın büyük bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Cilt altı kalınlığı triceps, biceps, supscapular, suprailiak bölgelerden kaliper ile ölçülür. Aynı işlem üç kez tekrarlandıktan sonra ortalaması alınır. Deri kıvrım kalınlığı ölçümünü değerlendirmek üzere

yaş ve cinsiyete göre referans değerler düzenlenmiştir. Cinsiyet ve yaşa göre 85. persentil üzeri ise obezite olarak tanımlanır (19, 23).

Bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranı; çocukluk yaş grubunda bel ölçümü santral obeziteyi göstermede duyarlıdır. Her topluma özgü eğrilerin kullanılması gereklidir. Türk çocukları 7-17 yaş grubu için bel çevresi persentil değerleri bilinmektedir. Bel/kalça oranı için bel ölçümü kalça ölçümüne bölünür. Bel/kalça oranı özellikle erişkinlerde santral obeziteyi göstermekle birlikte bel çevresi ölçümüne üstünlüğü gösterilmemiştir. Erkeklerde oranın 0,9'dan kadınlarda 0,8'den büyük olması insülin direnci ile ilişkilidir. Çocukluk yaş grubu için standart değerler yoktur (19, 23).

Obezite vücut yağ miktarındaki artış olarak tanımlandığından obeziteyi değerlendirmede vücut yağ miktarı ölçülmelidir. Yağ miktarı ölçümü ve obezite değerlendirilmesinde kullanılan direkt yöntemler; su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması, izotop dilüsyon metodu ile vücut suyunun hesaplanması, biyoelektriksel impedans, vücut potasyumunun ölçümü, idrarla kreatinin atımı, nötron aktivasyonu, vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması, infraruj interaktans yöntemi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasound ile yağ kalınlığının ölçülmesi, dual enerji x-ray absorbsiyon yöntemi ile vücut yağ kitlesinin değerlendirilmesidir (17, 19, 23).

2.1.5. Obezite Tedavisi

Beslenme, hayat tarzı değişikliği, egzersiz, ilaç ve cerrahi tedavi şeklindedir. Tedavide hasta motivasyonu ve ailenin katılımı önemlidir (19, 24, 25).

Beslenme

Obez çocuklarda alınan kalorinin kısıtlanması ve yanlış beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi ile ideal kiloya ulaşma sağlanmalıdır. Verilecek beslenme planı normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak kadar kalori içerirken; protein, karbonhidrat ve yağ oranı açısından da uygun olmalıdır. Obez çocuklarda verilecek günlük kalori miktarı, ideal kiloya göre

alınması gerekli günlük ortalama kalorinin % 80'i olmalıdır. Morbid obez çocuklarda bu oran kısa bir süre için % 60'a kadar inebilir. Yüksek kalorili diyetle beslenirken birden düşük kalorili diyete geçilmemelidir. Altı-sekiz hafta aralıklarla kalori % 10-20 oranında azaltılarak ideal kaloriye ulaşılmalıdır. Diyetin %50'si karbonhidrat, % 30'u yağ, % 20'si proteinlerden oluşmalıdır. Beslenme planı yeterli miktarda eser element ve vitamin içermelidir (19, 24).

Yaşam tarzı değişikliği

Günümüzün değişen sosyokültürel ve çevresel faktörlerinin etkisiyle giderek yaygınlaşan çocukluk çağı obezitesinde tedavide en önemli faktör yaşam tarzı değişikliğinin sağlanmasıdır. Bu amaçla aşağıda belirtilen değişikliklerin çocuğun sosyal yaşamına adapte edilmesi uygun olacaktır (19, 26).

- TV ve bilgisayar karşısında geçirilen süreyi azaltıp, egzersizi arttırmak. Kilo almayı engelleyici ve kilo vermeyi teşvik edici aile danışmanlığı sağlamak

- Okullara yönelik fiziksel aktiviteyi arttırıcı ve sağlıklı beslenmeye yöneltici programlar oluşturmak

- Öğün atlamadan, az miktarda sık aralarla beslenme

- Gazlı içeceklerin tümü, şekerli meyve suları, cips benzeri yiyecekler, şekerleme ve gofretler, kakaolu sütler gün içinde her gün tüketilen yiyecekler olmamalı

- Yaşam içinde egzersiz önerilerini sunmak

Egzersiz

Çocukluk çağındaki obezite hayatın ilerleyen yıllarında da obezitenin devam etmesi için önemli bir risk faktörüdür. Bu dönemde kazanılan sağlıklı yaşam tarzı hayatın tüm evrelerine yayılması açısından önemli kazanımlardır. Obezitenin en iyi bilinen nedeni fiziksel aktivite yetersizliğidir. Alınan ve harcanan kalori arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan obezite de harcanan kalori artırmak üzere düzenli egzersiz programları önerilir. Egzersiz, kilo kaybını sağlamada ve ideal kilonun sürdürülmesinde sıklıkla önerilen bir tedavi yöntemidir.

Çocuklara verilen egzersiz reçetelerinde optimal sonuç için mutlaka aileyi egzersiz programına dahil etmek ve sedanter yaşamı azaltan davranışları kazandırmak gerekmektedir. Araştırmalar obez çocukların erişkinlere göre uzun vadede kilo kaybını korumada daha iyi olduklarını göstermiştir (19, 26, 27). Çocukluk çağı obezitesinde çocukların aktivitelerini artırmak için araba yerine yürümeyi tercih etmesi, asansör yerine merdiveni kullanması, televizyon ve bilgisayar karşısında çok zaman geçirmemesi önerilir. Düzenli olarak egzersiz programlarına katılmaları için teşvik edilir. Egzersizin süresi başlangıçta 15-20 dakika iken; daha sonra 45-60 dakikaya kadar çıkarılabilir. Egzersiz sıklığı her gün olacak şekilde planlanmalıdır. Obez çocuklar bisiklet, dans, tenis, basketbol, yüzme gibi aktivitelere yönlendirilmelidir (24, 27).

İlaç Tedavisi

Çocukluk çağı ve adölesan yaş grubunda obezite tedavisinde ilaç kullanımı uygun değildir. On iki yaş üzeri obez çocuklarda orlistat gibi erişkinlerde kullanılan ilaçlar bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir (28). İnsülin direncini azaltmaya yönelik farmakolojik tedavi olarak ise metformin kullanılması gerekebilir. Oral antidiyabetik olan metformin, karaciğerde glukoz üretimini inhibe eder, insülin reseptörlerini ve yüksek dansiteli liporoteini (HDL) arttırır, abdominal yağı azaltır ve fibrinolizi arttırır. Ancak gastrointestinal semptomlar, laktik asidoz, karaciğer hasar enzimlerinde artış yönünden yakın izlem gerekmektedir (29).

Cerrahi Tedavi

Morbid obeziteli hastalarda diğer tedavilere yanıt alınamıyorsa cerrahi tedavi düşünülebilir. Roux-en-y-gastrik by-pass ve vertikal gastroplasti (bölmeleme) en sık kullanılan yöntemlerdir. Psikolojik bozukluğu, metabolik ve endokrin bir hastalığı olmayan bir yıldan daha uzun süredir morbid obezitesi olan ve bir yıldan uzun süreli diyet tedavisine rağmen tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda denenebilir. Hasta ameliyat için istekli olmalı,

ameliyat riskini artırabilecek bir hastalığı olmamalıdır. Hastanın mental kapasitesi ve emosyonel durumu ameliyatı ve ameliyat sonrası oluşacak değişiklikleri tolere edebilecek düzeyde olmalıdır. Operasyonların uzun dönem komplikasyonları; beslenme sorunları, demir ve vitamin eksiklikleridir (30).

2.1.6. Obezitenin neden olduğu komplikasyonlar

Obezite ile hastalıklar arasındaki nedensellik ilişkisi karmaşıktır. Bu ilişkiler obeziteye katkıda bulunan ya da obeziteden kaynaklanan çeşitli metabolik ve hormonal değişiklikler ile daha da karmaşık bir hal almaktadır. Obezite fiziksel, sosyal ve emosyonel durumu etkiler. Uzun dönemde birçok sistemi ilgilendiren problemlerin gelişmesine neden olur. Tablo.3'de obezitenin neden olduğu komplikasyonlar gösterilmiştir (19, 29). Genç yaşta diyabet, kalp hastalığı, böbrek yetmezliği ve körlük gibi komplikasyonlar son derece endişe vericidir. Bu olumsuz sonuçlar obeziteyi halk sağlığı konusundaki öncelik sıralamasında en üst konuma taşımaktadır. Obezitenin demografik verilerinde yakın zamanda kaydedilen değişiklikler arasında en belirgin ve endişe verici olanlardan biri çocuk ve ergenlerde diyabet oranının hızla yükselmesidir. Tip 2 diyabet daha önce son derece nadiren görülen ve sıklıkla ailesel olduğu düşünülen bir hastalık iken birçok kliniğe başvuran yeni diyabet vakalarında önemli bir yer almaya başlamıştır. Çocuk diyabetindeki bu değişikliğin nedeni ve patogenezi halen bilinmemektedir. Ancak obezite prevalansındaki artış, sedanter yaşam tarzı ve beslenme faktörleri ile ilişki göz ardı edilmemelidir (19, 29).

Tablo 3. Obeziteye bağlı komplikasyonlar

Glukoz metabolizması		- Hiperinsülinemi - İnsülin direnci - Tip 2 diyabet
Kardiyovasküler		- Hipertansiyon - Azalmış HDL - Artmış LDL - Hiperkolesterolemi - Hipertrigliseridemi
Psikososyal		- Depresyon - Düşük benlik saygısı - Anksiyete
Ortopedik		- Femur başı epifiz kayması - Blounts hastalığı - Legg-Calvé-Perthes hastalığı - Coxa vara - Gut - Osteoartrit
Solunum sistemi		- Astım - Obstrüktif uyku apnesi - Primer alveoler hipoventilasyon (Pickwickian Sendromu)
Karaciğer		- Kolestaz/kolelitiazis - Hepatosteatoz
Böbrek		- Mikroalbuminüri
Nöroloji		- Psödotümör serebri
Deri		- Akanthozis nigrikans - İntertrigo
Üreme sistemi	Kız	- Polikistik over sendromu - Hiperandrojenizm - Erken adet görme - Adet döngüsü bozuklukları
	Erkek	- Puberte başlangıcında gecikme - Psödomikropenis - Dolaşımdaki androjen miktarında azalma

2.1.7. Obezite ve Metabolik Sendrom

Çocukluk çağı obezitesindeki artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağının da önemli bir sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda diyabet tanısı alan obez çocuklarda tip 2 diyabetes mellitus sıklığının gittikçe artması dikkatleri çekmiştir. Obezite ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkide temel mekanizma insülin direncidir. Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri insülin direncini gösterir. Önlem alınmazsa insülin direnci nedeniyle glukoz toleransı bozulup hiperglisemi gelişebilir. Kilo artışı ile birlikte insülinde de belirgin artış olmaktadır. Yağ hücre kütlesi büyürken insülin ihtiyacının artmasıyla birlikte reseptör sayısındaki azalma insülin direncine yol açmaktadır (31). Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan çalışmalar obez adölesanlarda kas hücrelerindeki lipid içeriğinin fazla olduğu ve lipid içeriği ile oral glukoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saatteki kan glukozu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (32). Yine yağ dokusunun endokrin bir doku gibi işlev gördüğü ve insülin duyarlılığını artıran adiponektinin obezlerde düşük olduğu bilinmektedir (33). İnsülin duyarlılığını değerlendirmek üzere insülin sensitivite indeksi ve homeostasis model assessment-insulin direnci (HOMA-IR) kullanılmaktadır. İnsülin sensitivite indeksi, açlık kan şekerinin (AKŞ) (mg/dl) açlık insülin düzeyine (mIU/ml) oranı ile belirlenir ve normal değeri 6'nın üzerindedir. HOMA-IR ise AKŞ (nmol/L) x açlık insülin (mIU/ml) / 22.5 formülüyle hesaplanmakta ve oranın 2-2.5'un üzerinde olması insülin direnci olarak yorumlanmaktadır. OGTT sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ ml üzerinde, pik insülin düzeyinin >150 mIU/ ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması insülin direncini göstermektedir (34, 35).

Oral Glukoz Tolerans Testi

Metabolik sendrom düşünülen çocuklarda OGTT yapmak gerekir. OGTT yaparken üç gün öncesinde günde an az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programı başlanır. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. İlk kan örneği O. dakikada alınır. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 1,75 gr/kg (maksimum 75 gr) glikoz hastaya içirilir. Daha sonra 30, 60, 90 ve 120. dakika kan örnekleri alınır (35). Amerikan Diyabet Derneği 2011 kriterlerine göre OGTT sonuçlarının değerlendirmesi Tablo.4'de görülmektedir (36). Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı prediyabetik dönem olarak kabul edilir ve diyabet gelişimi ile kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörüdür (37).

Tablo 4. Oral Glukoz Tolerans Testinin Değerlendirilmesi

Plazma glukoz düzeyi (md/dl)	Normal	Bozulmuş açlık glukozu	Bozulmuş glukoz toleransı	Diyabet
0. dakika	<100	100-125		≥126
120. dakika	<140		140-199	≥200

2.2. TİROİD BEZİ

2.2.1. Anatomi ve histolojisi

Tiroid bezi anatomik olarak boyunda larinksin aşağısında krikoid kıkırdağın önünde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan endokrin bir organdır (38). Histolojik olarak tiroid bezi etrafı tek sıra küboid epitel ile çevrili lümeni hematoksilen-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu folliküllerden oluşur. Epitel hücresinin şekli, bez aktif olduğunda kolumnar iken, bez inaktif olduğunda düzdür. Follikül hücrelerinde tiroglobulin granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. Tiroglobulin büyük bir glikoproteindir. Tiroglobulin follikül hücresi yüzeyindeki

mikrovillüsler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır. Folliküler aktivite arttıkça hücreler uzar ve prizmatik bir görünüm kazanır. Follikül hücrelerinde tiroid hormonlarının yapılabilmesi için tirozin aminoasidi gereklidir. Hücre içinde tiroglobulin sentezi tamamlandıktan sonra tirozin molekülü bağlanır. Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerine iyot bağlanması ile oluşurlar. Vücudun hormon gereksinimi olduğunda tiroid bezi uyarılır, follikül hücreleri yassılaşır kolloid miktarı artar ve küçük veziküller şeklinde endositozla hücre içine alınarak sentezlenir. Bu basamaklar TSH'nın kontrolü altındadır. Tiroid bezinde folliküler hücreden başka parafolliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar (38-40).

2.2.2. Tiroid hormonlarının fizyolojisi:

İyot tiroid hormonunun en önemli bileşenidir. Tiroid bazal membranında bulunan Sodyum-İyot simporter dolaşımdan iyot transportu yapar. Tiroid hormon sentezi aşağıdaki basamaklardan geçerek gerçekleşmektedir (41).

- Bazal membrandan aktif iyot alımı
- İyodun oksidasyonu ve tiroglobulin tirozil rezidüllerinin iyodinasyonu (organifikasyon)
- Tiroglobulin içinde iyodotirozin çiftlerinin birleşmesi
- Tiroglobulinin proteoliziyle iyodotironin ve tirozinlerin dolaşıma karışması
- Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ile iyodun yeniden kullanılması için konsantre edilmesi
- İntratiroidal T4'ün 5'deiyodinasyonu ile T4'den T3 oluşumu

Günlük diyetle alınması gereken iyot miktarı yenidoğanlar için 30-50 mcg/g, çocuklar için 70-120 mcg/g, adölesan ve erişkinler için 150 mcg/g dür (42, 43). İyot ince bağırsaklardan emilir, dolaşıma geçer ve tiroid bezi tarafından alınır. Tiroid hormon sentezindeki ilk ve hız belirleyen aşama iyodun ekstraselüler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine ve foliküllere

taşınmasıdır. İyodür epitel hücresinin lümenle birleştiği yerde peroksidaz ile okside olarak serbest duruma gelir. İyodun tiroglobulin molekülü ile bağlanmasına organifikasyon denir. Tiroglobulin üzerindeki tirozine bir iyot bağlandığında monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlandığında ise diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT'ın birleşmesi ile tiroksin (T4), bir molekül MIT ve DIT'ın birleşmesi ile de triiyodotironin (T3) sentezlenir. Bu birleşme işlemine 'coupling' adı verilir. Tüm bu işlemler oksidatif olup, peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir (43). İyodinasyon ve coupling işlemlerinden sonra üzerinde tiroid hormonlarını taşıyan tiroglobulin kolloid içinde depolanır. Hormonun dolaşıma verilmesi için önce tiroglobulin, TSH etkisiyle folikül hücrelerine girer. Hücre içine alınan kolloid proteolitik enzim içeren lizozomlarla birleşmesi ile fagolizozomlar oluşur. Tiroglobülin fagolizozomların içinde proteolize uğrar. Serbest duruma geçen T3 ve T4 hücre sitoplazmasına bırakılır ve buradan kana geçer. Fagolizozomlardan T3 veT4 yanında MIT ve DIT de serbestleşir. Ancak tiroid dokusunun dış bölgelerinde bulunan Tip 1 5'deiyodinaz enzimi etkisi ile MIT ve DIT'ın büyük bir bölümü deiyodinize olur. Açığa çıkan iyot intraselüler iyot havuzuna girer ve tiroid bezinde yeniden hormon sentezi için kullanılır (intratiroidal siklus) (43). Tiroid bezi tarafından en fazla salgılanan hormon tiroksindir. Kandaki T3/T4 oranı 1/50 olmasına karşın tiroid hormonlarının fizyolojik etkilerinin önemli bir kısmını T3 gerçekleştirir. Dolaşımdaki T4'ün tek kaynağı tiroid bezidir. T3'ün ise % 20'si tiroid tarafından sekrete edilirken, % 80'i karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda bulunan Tip 1 5'deiodinaz enzimi sayesinde T4'ün T3'e deiyodinizasyonu sonucu oluşur (42, 43). Selenosistein iodotironin deiodinaz merkezinde bulunur ve indirekt olarak normal büyüme ve gelişmede rol alır (42). Deiyodinizasyon iyodotironinlerin major metabolizma yoludur ve monodeiyodinizasyon ya dış halka (fenolik) veya iç halka (tirozil) iyodotironin molekülleri ile meydana gelir. Tiroksinin dış halka deiyodinizasyon ürünü hücresel nükleer reseptörlerin afinitesinin yüksek olduğu aktif tiroid hormonu olan T3'dür. Bilinen üç tip deiyodinaz enzimi vardır. Tip 1

deiyodinaz, Se içeren yaygın olarak karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda bulunur. Tiroid hormonları bu enzimin aktivitesi arttırmaktadır. Tip 2 deiyodinaz en çok beyin, hipofiz ve ciltte bulunur. Bu enzimin aktivitesi tiroid hormonları tarafından inhibe edilmektedir. Tip 3 deiyodinaz ise özellikle karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir enzimdir (43). Kandaki T3 ve T4; tiroid bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin gibi proteinlerle taşınır (12). Plazma proteinlerinin tiroksine olan affinitesi T3'e olandan 10 misli daha fazladır. T4'ün ancak % 0,03 kadarı kanda serbest şekilde iken T3'ün % 0,3 kadarı serbest şekilde bulunur (43). Tiroid bezinin aktivitesi TSH ve tiroid içi kendini düzenleme (otoregülasyon) mekanizmaları ile düzenlenir. TSH hipofiz ön lobundaki tirotropik hücrelerden salınan bir hormondur. TSH sekresyonu hipotalamusta sentez edilen tirotropin releasing hormon (TRH) tarafından düzenlenir. Tiroid hormonlarının serum düzeyi azaldığı zaman TRH ve TSH sekresyonu artarken, tiroid hormonlarının dolaşımda fazla bulunduğu durumlarda TRH ve TSH sekresyonu azalır (40, 42, 43). Yaş gruplarına göre TSH, T4, T3, sT3, sT4 ve TG'nin normal serum düzeyleri Tablo 5'te gösterilmiştir (42).

Tablo 5. Yaş gruplarına göre serum T4, T3, sT3, sT4, TG ve TSH düzeyleri

Yaş grubu	T4(µg/dL)	T4(nmol/L)
1-3 gün	8,2-19,9	106-256
1 hafta	6,0-15,9	77-205
1-12 ay	6,1-14,9	19-192
1-3 yaş	6,8-13,5	88-174
3-10 yaş	5,5-12,8	71-165
Pubertal-erişkin	4,2-13,0	54-167

Yaş grubu	T3(µg/dL)	T3(nmol/L)
Kordon kanı	30-70	0,46-1,08
Yenidoğan	75-260	1,16-4,00
1-5 yaş	100-260	1,54-4,00
5-10 yaş	90-240	1,39-3,70
10-15 yaş	80-210	1,23-3,23
Pubertal-erişkin	115-190	1,77-2,93

Yaş grubu	sT3(pg/dL)	sT3(pmol/L)
Kordon kanı	20-240	0,3-3,7
1-3 gün	200-610	3,1-9,4
6 hafta	240-560	3,7-8,6
Pubertal-erişkin	230-660	3,5-9,0

Yaş grubu	sT4(ng/dL)	sT3(pmol/L)
Yenidoğan	2,0-4,9	26-631
3 gün	0,9-2,6	12-33
Prepubertal	0,8-2,2	10-28
Pubertal-erişkin	0,8-2,3	10-30

Yaş grubu	TG(ng/mL)
Kordon kanı	14,7-101,1
0-35 ay	10,6-92,0
3-11 yaş	5,6-41,9
12-17 yaş	2,7-21,9

Yaş grubu	TSH (µIU/L)
Prematüre	
1 hafta	0,7-27,0
Term	
Doğum- 4 gün	1,0-38,9
2-20 hafta	1,7-9,1
5 ay- 20 yaş	0,7-6,4

2.3. ESER ELEMENTLER

İnsan vücudunda çok düşük miktarlarda bulunan mineraller yaşamsal fonksiyonlarda önemli roller alırlar. Günlük gereksinimleri çok düşük (1 mg'dan az) ve her birinin vücuttaki miktarı vücut ağırlığının % 0,01'inden daha azını oluşturduğu için bu minarelerle eser elementler adı verilmiştir. Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir.

Eser elementler üç gruba ayrılabilir;

1. Esansiyel olanlar

2. Esansiyel olmayanlar

3. Esansiyel olup olmadıkları kesin olarak belli olmayanlar

Günlük gereksinimi 1 mg'ın üstünde olanlara makroelement, bu düzeyin altında olanlara ise mikroelement veya eser element denir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikroelementler; krom, manganez (Mn), demir, kobalt, bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se), molibden, flor, iyot, vanadyum, nikel, arsenik, silikon, kalay ve kadmiyum'dur. Eser elementlerin canlı organizmanın tamamındaki miktarları az olmakla birlikte bazı dokulardaki düzeyleri yüksek olabilmektedir. Eser elementlerin major görevi enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmaktır. Bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir (7, 13, 44).

Bu çalışmanın konusu olan eser elementlerden Zn, Cu, Mn ve Se ile ilgili bilgiler aşağıda sunulmuştur.

2.3.1. Çinko

Çinko doğada serbest halde bulunmayan bir eser elementtir. Bir diyetin Zn içeriği, büyük oranda o diyetin protein içeriğine bağlıdır. Besinlerle alınan Zn'nin ana kaynağı kırmızı ve beyaz ettir (9). Buğday, kuru baklagiller ve kuruyemişlerde Zn miktarı fazladır. Buna karşılık süt, süt ürünleri, yumurta, balık, sebze ve meyvelerde Zn miktarı azdır.

Besinlerle alınan Zn'nin % 20-80'i gastrointestinal sistemde emilmektedir. Gastrointestinal sisteme geçen Zn'nin % 60'ı duodenumdan, geri kalan % 40'ı jejunum ve ileumdan emilmektedir. Çinkonun mide, çekum ve kolondan emilim miktarı önemsiz düzeydedir. Tahıllarda bulunan fitat ve lifler Zn'nin absorbsiyonunu bozarak biyoyararlılığını azaltır. Çinko sülfat içeren soya proteinli formülalarda, çinkonun biyoyararlılığı % 60-70'lere ulaşmaktadır (7, 45). Hayvansal kaynaklı Zn'nin biyoyararlılığı, bitkisel kaynaklı Zn'ye göre daha yüksektir. Bu durumun nedeni hayvansal gıdalardaki fitat miktarının bitkisel gıdalara göre daha az oranda bulunmasıdır. Fitatlar barsak lümeninde Zn'yi bağlar ve emilimini azaltır. Diyetteki aşırı Ca, PO4, Cu ve oksalat Zn emilimini azalttığı gösterilmiştir. Askorbik asit ve EDTA'da Zn emilimini azaltır. Çinko emilimini azaltan söz konusu etmenlere karşılık, D vitamini, hem Zn emilimini hem de Zn'nin kemik doku tarafından tutulumunu arttırmaktadır. Gastrointestinal sistemden absorbe edilen Zn ince bağırsağın bazolateral membranından portal dolaşıma katılarak karaciğere gider. Çinko metabolizmasında rol oynayan esas organ karaciğerdir. Çinkonun başlıca atılım yolu dışkıdır. İnsan vücudu yaklaşık olarak 1,4-2,3 gr Zn içermektedir. Total vücut Zn düzeyinin % 1'inden azı kan dokusunda bulunur. Kanda bulunan Zn'nin % 80'i eritrositlerde, % 3'ü lökositlerde ve az bir kısmı da trombositlerdedir. Geriye kalan Zn plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur. Çinko vücudumuzda birçok enzimin yapısına girer. Bu sayede büyüme üzerinde, tiroid hormon homeostazında, immün sistemin matürasyonunda, gonadların fonksiyonlarında, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin sekresyonu ve insülin sentezi, depolanması ve sekresyonunda rol oynar (7, 10, 13, 44). Çinko eksikliğinde büllöz veya püstüler dermatit, alopesi, diyare, emosyonel bozukluklar, kilo kaybı, hücresel immünite bozukluğuna bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar, erkeklerde hipogonadizm, nöropsişik bozukluklar ve yara iyileşmesindeki sorunlar görülebilir. Zn eksikliğine ait bütün belirti ve bulguların bir arada görüldüğü klinik durum "akrodermatitis enteropatika''dır (7, 13, 44).

2.3.2. Bakır

Karaciğer, et, kabuklu deniz ürünleri, balık, istiridye, yer fıstığı, fındık, ceviz ve sebzeler Cu bakımından zengin gıdalardır. Oral yolla alınan bakırın % 30-60'ı emilmektedir. İnsanlarda bakır absorbsiyonu, mide ve duedonumun üst bölgesinde gerçekleşir. Kadınlarda Cu'nun gastrointestinal sistemden emilim oranı erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyet dışında diyetle alınan Cu miktarı, diyetteki diğer mineral ve organik bileşiklerin (sülfat, askorbik asit, fiber ve fitat) düzeyi ve kimusun asiditesi Cu emilimini etkileyen diğer etmenlerdir. Bakır gastrointestinal sistemden plazmaya geçtikten sonra başta histidin olmak üzere, aminoasitlere ve albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Plazma Cu düzeyinin % 90'ı seruloplazmine bağlıdır. Vücuttan Cu atılımı karaciğerden safra yoluyla gerçekleşir. İnsan vücudunda bulunan Cu'nun % 10'nu dolaşımda (plazma ve eritrositlerde), % 90'ı dokulardadır. Bakırın en yüksek düzeyde bulunduğu dokular karaciğer, beyin, böbrek, dalak ve kalptir. Bakır birçok oksidatif enzimin en önemli komponentini oluşturur. Bakır oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alan bazı metalloenzimlerin fonksiyonları için gerekli olan bir eser elementtir. Bakır eksikliği, en sık kötü beslenen ve uzun süre inek sütü alan çocuklarda görülür. Buna ek olarak uzun süreli Cu içermeyen total parenteral nutrisyon uygulaması, kronik diyare veya sekonder intestinal malabsorbsion durumlarında da Cu eksikliği oluşur. Bakır eksikliğinin belirti ve bulguları; santral sinir sisteminde demiyelinizasyon, inatçı anemi, nötropeni, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, vasküler anevrizmalar, kan damarı rüptürü ve saç kırılganlığında artıştır (7, 11, 13, 44).

2.3.3. Mangan

Mangan elementi, kemik oluşumu ve bakımı, beyin fonksiyonlarının normal çalışması, bazı enzimlerin üretimi ve bağ dokuları için gereklidir. Protein ve genetik moleküllerin sentezine katkıda bulunur ve besinlerden enerji üretmeye yardımcı olur. Aynı zamanda antioksidan görevi görür ve normal kan pıhtılaşmasına yardımcı olur. Mangan, glikoz

metabolizmasının önemli bir yardımcı faktörüdür. Azlığı diyabete ve erken doğumlara sebep olabilmektedir. Diyabetliler normal kişilerin yaklaşık yarısı kadar mangana sahiptirler. Ayrıca mangan eksikliği eklem ağrılarına, kanda şekerin yükselmesine, kemik problemlerine ve hafıza zayıflamasına da neden olabilmektedir. Kaynakları; maden suları, avokado, ananas, kuru bezelye, yumurta, yeşil yapraklı sebzeler, fındık, deniz sebzeleri, tahıl taneleri, karahindiba çiçeği ve çaydır. Mangan, fetal gelişimde, laktasyonda, iskelet gelişimi, hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktivitelerinde, protein ve polisakkarit sentezinde, glikozil transferaz aktivitesinde ve kolesterol sentezinde görev almaktadır. Bütün dokulardaki yayılmış Mn miktarı 12-20 mg'dır. Günlük gereksinim 3-8 mg'dır. Kalsiyum, fosfor, ferrik sitrat ve soya proteini mangan emilimini azaltır. Kronik Mn zehirlenmesi ağır maden işçilerinde, ilaç sektöründe, seramik ve cam sanayinde çalışanlarda görülebilir ve parkinson benzeri nörolojik ve şizofreni gibi psikiyatrik semptomlar görülmektedir (7, 13, 44, 46, 47).

2.3.4. Selenyum

Bitkiler Se'yi topraktan alır. Bu sayede Se besin zincirine girmiş olur. Toprağın Se içeriği dünyanın çeşitli bölgelerinde toksik düzeylerden, miktarın yetersiz ve çok düşük bulunduğu düzeylere kadar büyük bir değişkenlik gösterir. Bitkilerdeki Se miktarı, bitkinin yetiştiği topraktaki Se düzeyine bağlıdır. Hayvanlardaki Se miktarı da bitkilerdeki Se düzeyine bağlıdır (48). Volkanik bölgelerdeki toprakların Se içeriği düşüktür. Bu nedenle o bölgelerde Se eksikliğine sık rastlanır. Deniz ürünleri, et, tahıl ve baklagiller Se bakımından zengin kaynaklardır. Hayvansal gıdalar, bitkisel gıdalara göre daha fazla Se içerir. Bununla birlikte, bitkisel kaynaklı Se'nin biyoyararlanımı daha yüksektir. Diyetle alınan Se'nin % 50'sinden fazlası gastrointestinal sistemden emilir. Normal insan vücudunda 13-20 mg Se bulunur. Selenyumun en yoğun bulunduğu organlar karaciğer, böbrek, testis ve tiroiddir. Selenyum, glutatyon peroksidaz ve 5'iyodotironin deiyodinaz adlı iki enzimin yapısında yer

alır. Dokularda ise Se, selenosistein ve selenometiyonin şeklinde bulunur. Vücutta selenosistein sentezlendiği halde, selenometiyonin sentezlenemez ve diyetle alınması gerekir. Selenyum oksidan strese karşı organizmanın savunmasında görev alır. Tiroid hormonlarının sentez ve metabolizmasında da rol oynar (49). Tip 1, 2 ve 3 iyodotironin deiyodinazlar selenoproteinlerdir. Bu enzimler tiroid hormonlarındaki iyodun serbest hale geçmesini sağlar. Bu sayede T4, T3'e ve T3'de reverse T3'e döner. Tip 1 iyodotironin deiyodinaz karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda bulunur. Tip 1 iyodotironin deiyodinaz enziminin aktivitesi Se eksikliğinde azalır. Tip 2 iyodotronin deiyodinaz beyin, kahverengi yağ dokusu, hipofiz ve plasentada bulunur bu dokularda intrasellüler T3'ü düzenler. Tip 3 iyodotironin deiyodinaz T3 ü inaktive eder ve diğer tiroid hormonlarını parçalar. Hayvan çalışmaları Se ve iyot eksikliğindeki birlikteliğin tek başına iyot eksikliğinden daha şiddetli hipotroidizme yol açtığını göstermiştir (49). Selenyum eksikliği olan sıçanlarda plazma ST4 ve T4 düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığı, T3 düzeyinin değişmediği veya % 10-15 oranında azaldığı, inaktif metabolit olan reverse T3 düzeyinin benzer olduğu ve son olarak T4 düzeyindeki artışa rağmen TSH'in değişmediği veya bir miktar arttığı bulunmuştur. Selenyum eksikliği Keshan ve Kashin-beck olarak adlandırılan hastalığa neden olur. Keshan hastalığı Çin'in belirli bölgelerinde primer olarak çocukları ve çocuk doğurma yaşındaki kadınları tutan bir endemik kardiyomyopatidir. En sık semptomları; baş dönmesi, halsizlik, iştah kaybı, bulantı, titreme, anormal elektrokardiyogram bulguları, kalp büyümesi ve kardiyojenik şoktur. Diyetteki Se eksikliği ana nedendir. Diyet Se içeriği arttırılarak Keshan hastalığını etkin bir şekilde kontrol altına alınmıştır (7, 12, 13, 44).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Endokrinoloji polikliniklerinde yürütüldü. Eksojen obezite tanılı takvim yaşı 5-18 yıl arasında olan hastalar çalışma gurubu için seçildi. Bu grupta özel katkılı ürün kullananlar, tiroid oto antikorları müspet bulunanlar, bilinen tiroid hastalığı olanlar ve tiroid hastalığı için ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubu ile benzer yaş ve aynı cinse sahip olan sağlıklı çocuklar kontrol grubu için seçildi. Kontrol grubundaki çocuklarda tiroid hormon düzeyleri ölçüldü. Tiroid hormonları normal sınırlarda olan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Çocuk endokrinoloji polikliniğine şişmanlık şikayetiyle başvuran hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Vücut kitle indeksi ve rölatif tartı değerleri hesaplanarak fazla tartılı, obez ve morbid obez olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastalara araştırmanın amaçları anlatılıp ayrıntılı bilgilendirildikten sonra izinleri alındı. Hastalardan başlangıçta trigliserid, kolesterol, HDL, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kortizol, ACTH, HbA1c, sT3, sT4, TSH ve TG için sabah açlık venöz kan alınarak düzeylerine bakıldı. Tüm hastalara 12 saatlik açlık sonrası 1,72 mg/kg dozunda glukoz içirilerek OGTT yapıldı. İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla HOMA-IR indeksi kullanıldı. İnsülin direnci için prepubertal ve pubertal dönemler için farklı “cut-off” değerler alındı (Prepubertal HOMA-IR >2,5 ve pubertal HOMA-IR >4). Tüm hastalara ideal vücut ağırlığına göre diyet listesi verildi ve egzersiz önerilerinde bulunuldu. İnsülin direnci saptanan hastalara ISPAD 2011 önerilerine göre metformin günde tek doz 500 mg olacak şekilde başlandı ve haftada 500 mg olacak şekilde arttırılarak ve 2000 mg/güne ulaşıldı (50). Hastaların aylık kontrollerle kilo takipleri yapıldı. Kontrollerinin 3. ve 6. ayında biyokimyasal ve hormonal incelemeler ile OGTT tekrar edildi. Kontrol grubunda bir kez ve çalışma grubunda çalışmanın başında, 3. ve 6. ayda olmak üzere üç kez 4 ml’lik kan örneği 12 saatlik açlık sonrası elde edildi. Numuneler biyokimya tüplerine konularak oda ısısında 10 dakika bekletildi ve tam pıhtılaşma sonrası

4500 rpm'de 5 dakika santürfüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eser elementler için özel tüplere konuldu ve analiz edilinceye kadar - 80 ºC'de saklandı. Dondurulmuş serum örnekleri bir gece -20 ºC'deki ortamda tutulduktan sonra +4 ºC'deki ortama alındı. Çözülen serum örneklerinde, Zn, Cu, Mn ve Se düzeyleri ölçüldü.

Antropometrik ölçümler

a) Boy uzunluğu (m): Çocukların boyu, çıplak ayaklı haldeyken duvara monte edilmiş stadiometre (Holtain, Ltd, Crymych, Dyfed, UK) ile ölçüldü.

b) Vücut ağırlığı (kg): Çocukların vücut ağırlığı, üzerinde yalnız iç çamaşırları bulunacak şekilde 100 gr hassasiyetli "NAN Tartı TSE No:5094" marka baskül ile ölçüldü.

Rölatif tartı skoru (RT):

[Ölçülen vücut ağırlığı (kg)/ Boy yaşına uyan 50. persentildeki vücut ağırlığı (kg)] X 100 formülü ile hesaplandı.

Vücut kitle indeksi (VKI):

Ölçülen vücut ağırlığı (kg)/ Ölçülen boy (m^2) formülü ile hesaplandı.

Biyokimyasal analizler

Serum Zn ve Cu düzeyinin ölçümü için örnekler % 0,2'lik HNO3 ile seyreltildi. Numuneler hava-asetilen gazı kullanılarak AAS-alev ünitesinde okutuldu. Serum Mn düzeyinin ölçümü için örnekler % 0,2'lik HNO3 ile seyreltildi. Numuneler hava-argon gazı kullanılarak AAS-FIAS (hidrür) ünitesinde okutuldu. Serum Se düzeyinin ölçümü için tüm örnekler saf su ile seyreltildi. 500 µL seyreltilmiş serum 3 mL HCLO4-HNO4 asit ile karıştırıldı. Karışım kaynar su banyosunda bir saat bekletildikten sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan numunelere 3 mL derişik HCl eklendi. Örnekler kaynar su banyosunda bir saat daha bekletildikten sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan örneklere saf su eklenerek 10 mL'lik numuneler elde edildi. Bu örnekler AAS-FIAS (hidrür) ünitesinde okutuldu.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0” istatistik programı kullanıldı. Analiz edilen tüm parametreler ortalama ± SD olarak sunuldu. Analiz öncesi çalışma ve kontrol grubundaki parametrelerin dağılımı incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler için “student t” testi uygulandı. Korelasyon için “Pearson” korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizde “$p<0.05$” değerinin anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu; 28 fazla kilolu, 29 obez ve 28 morbid obez hastadan oluştu. Kontrol grubunda 24 sağlıklı çocuk mevcuttu. Fazla kilolu ve morbid obez hasta grubunda 15 erkek, 13 kız, obez hasta grubunda 13 erkek 16 kız, kontrol grubunda ise 13 erkek 11 kız çocuk vardı. Yaş ortalamaları; fazla kilolu grubun 12,2±2,6, obez grubun 11,3±2,7, morbid obez grubun 12,0±2,4 ve kontrol grubunun 12,0±3,0 idi. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,8).

Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Çalışma grubu n=85		
		Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
Boy(cm)	147,5±15,2	147,7±14,1 p=A.D	148,8±14,0 p=A.D	150,1±13,7 p=A.D
Vücut ağırlığı (kg)	41,7±12,6	56,7±16,9 p=0,001	54,9±16,1 p=0,001	53,7±15,7 p=0,001
BMI (kg/m^2)	18,6±2,2	25,3±4,1 p=0,001	24,2±3,9 p=0,001	23,2±3,7 p=0,001
Rölatif Tartı (%)	99,6±5,7	134,4±17,8 p=0,001	128,7±17,1 p=0,001	125,1±17,6 p=0,001
Sistolik TA (mmHg)	96,6±11,6	105,0±14,8 p=0,01	101,6±14,1 p=0,05	102,8±12,7 p=0,03
Diastolik TA (mmHg)	62,0±11,7	65,8±11,5 p=A.D	64,3±12,0 p=A.D	66,8±11,1 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Vücut ağırlığı, BMI, RT ve sistolik TA değerlerinde anlamlı farklılık vardı. Fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik

ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 7'de sunuldu.

Tablo 7. Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
		Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
Boy(cm)	147,5±15,2	149,0±13,8 p=A.D	149,9±13,6 p=A.D	151,3±13,5 p=A.D	145,5±15,8 p=A.D	146,6±15,6 p=A.D	147,6±15,2 p=A.D	148,8±12,8 p=A.D	149,9±12,8 p=A.D	151,3±12,4 p=A.D
Vücut ağırlığı(kg)	41,7±12,6	49,9±13,0 p=0,02	49,1±12,7 p=0,04	48,1±12,7 p=A.D	52,7±16,2 p=0,009	50,9±15,1 p=0,02	49,9±14,5 p=0,03	67,6±16,0 p=0,001	64,8±15,9 p=0,001	63,2±15,6 p=0,001
BMI (kg/m^2)	18,6±2,2	21,9±2,1 p=0,001	21,3±2,2 p=0,001	20,5±2,4 p=0,006	24,1±2,4 p=0,001	23,0±2,4 p=0,001	22,3±2,4 p=0,001	29,9±2,8 p=0,001	28,2±3,0 p=0,001	27,0±3,0 p=0,001
Rölatif Tartı (%)	99,6±5,7	115,3±2,4 p=0,001	112,4±6,6 p=0,001	107,5±7,0 p=0,001	131,7±4,2 p=0,001	125,8±8,7 p=0,001	123,3±9,3 p=0,001	156,4±8,5 p=0,001	148,1±10,8 p=0,001	144,6±10,4 p=0,001
Sistolik TA (mmHg)	96,6±11,6	105,0±12,7 p=0,03	101,4±12,0 p=A.D	103,2±11,8 p=0,05	105,1±12,7 p=0,01	99,3±13,8 p=A.D	101,0±13,7 p=A.D	105,0±17,1 p=0,04	104,2±16,1 p=A.D	104,4±12,7 p=0,02
Diastolik TA (mmHg)	62,0±11,7	67,5±11,7 p= A.D	65,0±11,3 p= A.D	67,1±11,5 p=A.D	64,8±11,2 p=A.D	62,0±13,7 p=A.D	66,8±11,0 p=A.D	65,3±12,0 p=A.D	66,0±11,0 p=A.D	66,4±11,2 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

BMI, RT ve vücut ağırlığı değerleri kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttu. Fazla kilolu grupta 6. aydaki vücut ağırlığı değerleri kontrol grubundan farklı değildi. Fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması

	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
Boy(cm)	149,0±13,8	149,9±13,6	151,3±13,5	145,5±15,8 p=A.D	146,6±15,6 p=A.D	147,6±15,2 p=A.D	148,8±12,8 p=A.D	149,9±12,8 p=A.D	151,3±12,4 p=A.D
Vücut ağırlığı(kg)	49,9±13,0	49,1±12,7	48,1±12,7	52,7±16,2 p=A.D	50,9±15,1 p=A.D	49,9±14,5 p=A.D	67,6±16,0 p=0,001	64,8±15,9 p=0,001	63,2±15,6 p=0,001
BMI (kg/m^2)	21,9±2,1	21,3±2,2	20,5±2,4	24,1±2,4 p=0,001	23,0±2,4 p=0,01	22,3±2,4 p=0,006	29,9±2,8 p=0,001	28,2±3,0 p=0,001	27,0±3,0 p=0,001
Rölatif Tartı (%)	115,3±2,4	112,4±6,6	107,5±7,0	131,7±4,2 p=0,001	125,8±8,7 p=0,001	123,3±9,3 p=0,001	156,4±8,5 p=0,001	148,1±10,8 p=0,001	144,6±10,4 p=0,001
Sistolik TA (mmHg)	105,0±12,7	101,4±12,0	103,2±11,8	105,1±12,7 p=A.D	99,3±13,8 p=A.D	101,0±13,7 p=A.D	105,0±17,1 p=A.D	104,2±16,1 p=A.D	104,4±12,7 p=A.D
Diastolik TA (mmHg)	67,5±11,7	65,0±11,3	67,1±11,5	64,8±11,2 p=A.D	62,0±13,7 p=A.D	66,8±11,0 p=A.D	65,3±12,0 p=A.D	66,0±11,0 p=A.D	66,4±11,2 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel ve boy açısından tedaviden önce ve sonraki izlemlerde anlamlı farklılık yoktu. Her üç grupta vücut ağırlığı, rölatif tartı ve BMI anlamlı olarak azaldı. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ile 3. ay, tedavi öncesi ile 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ile 3. ay, tedavi öncesi ile 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve tansiyon arteriyel düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
Vücut ağırlığı (kg)	56,7±16,9	54,9±16,1 p=0,001	53,7±15,7 p=0,001
BMI (kg/m^2)	25,3±4,1	24,2±3,9 p=0,001	23,2±3,7 p=0,001
Rölatif Tartı (%)	134,4±17,8	128,7±17,1 p=0,001	125,1±17,6 p=0,001
Sistolik TA (mmHg)	105,0±14,8	101,6±14,1 p=A.D	102,8±12,7 p=A.D
Diastolik TA (mmHg)	65,8±11,5	64,3±12,0 p=A.D	66,8±11,1 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda tedavi öncesi antropometrik ölçümler ve tansiyon arteriyel düzeylerinin tedavinin 3 ve 6. aylarındaki değerler ile karşılaştırılmasında vücut ağırlığı, BMI ve RT değerlerinde anlamlı farklılık bulundu. Çalışma grubunda tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarındaki lipid profili ve karaciğer enzim düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Çalışma grubunda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid profili ve karaciğer enzim düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Çalışma grubu n=85		
		Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
Trigliserid	96,9±28,7	133,0±72,3 p=0,01	126,1±50,2 p=0,008	125,7±44,2 p=0,003
Total kolesterol	101,0±28,0	158,2±40,6 p=0,001	156,0±41,0 p=0,001	149,7±34,7 p=0,001
HDL	48,6±11,0	46,2±9,9 p=A.D	47,2±10,8 p=A.D	46,7±9,1 p=A.D
LDL	74,0±20,1	104,8±31,4 p=0,001	103,2±28,7 p=0,001	99,0±27,6 p=0,001
AST	27,4±11,4	26,3±9,6 p=A.D	27,7±10,2 p=A.D	28,5±10,8 p=A.D
ALT	28,3±9,2	25,6±10,5 p=A.D	27,1±9,8 p=A.D	27,8±8,8 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki trigliserid, kolesterol ve LDL değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid ve karaciğer enzim düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid ve karaciğer enzim düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
		Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
Trigliserid	96,9±28,7	110,4±53,3 p=A.D	117,7±42,3 p=0,04	116,5±39,2 p=0,04	135,0±64,0 p=0,009	131,3±47,8 p=0,003	128,7±42,8 p=0,003	153,4±90,6 p=0,005	129,1±59,7 p=0,01	131,9±50,1 p=0,004
Total kolesterol	101,0±28,0	138,2±40,0 p=0,001	147,1±37,8 p=0,001	138,3±33,5 p=0,001	160,3±39,2 p=0,001	154,9±44,2 p=0,001	154,6±33,1 p=0,001	176,2±34,3 p=0,001	165,9±40,0 p=0,001	156,0±35,8 p=0,001
HDL	48,6±11,0	47,6±10,3 p=A.D	48,6±11,8 p=A.D	49,3±8,5 p=A.D	43,8±9,6 p=A.D	45,4±10,8 p=A.D	43,6±9,0 p=A.D	47,3±9,8 p=A.D	47,6±9,9 p=A.D	47,2±9,2 p=A.D
LDL	74,0±20,1	90,9±29,1 p=0,02	93,4±23,4 p=0,003	88,5±21,6 p=0,01	103,6±34,1 p=0,001	102,0±29,8 p=0,001	101,8±28,2 p=0,001	120,1±24,0 p=0,001	114,4±29,2 p=0,001	106,4±30,1 p=0,001
AST	27,4±11,4	25,9±10,1 p=A.D	27,3±10,0 p=A.D	27,6±10,7 p=A.D	28,0±10,0 p=A.D	29,4±11,8 p=A.D	28,1±10,5 p=A.D	24,9±8,6 p=A.D	26,2±8,6 p=A.D	29,7±11,6 p=A.D
ALT	28,3±9,2	24,5±8,9 p=A.D	26,9±9,1 p=A.D	26,5±9,2 p=A.D	26,3±13,4 p=A.D	26,9±9,6 p=A.D	28,0±8,0 p=A.D	26,0±8,9 p=A.D	27,4±10,8 p=A.D	29,0±9,4 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki trigliserid, kolesterol ve LDL değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. AST, ALT ve HDL değerlerinde farklılık yoktu. Obez ve morbid obez grupları fazla kilolu grupla karşılaştırıldığında; morbid obez grubunun tedavi öncesi trigliserid ve kolesterol değerleri dışında tedavi öncesi, 3. ve 6 aydaki lipid ve karaciğer enzim düzeyleri arasında farklılık yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki lipid ve karaciğer enzim düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması

	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
Trigliserid	110,4±53,3	117,7±42,3	116,5±39,2	135,0±64,0 p=A.D	131,3±47,8 p=A.D	128,7±42,8 p=A.D	153,4±90,6 p=0,03	129,1±59,7 p=A.D	131,9±50,1 p=A.D
Total kolesterol	138,2±40,0	147,1±37,8	138,3±33,5	160,3±39,2 p=0,04	154,9±44,2 p=A.D	154,6±33,1 p=A.D	176,2±34,3 p=0,001	165,9±40,0 p=A.D	156,0±35,8 p=A.D
HDL	47,6±10,3	48,6±11,8	9,3±8,5	43,8±9,6 p=A.D	45,4±10,8 p=A.D	43,6±9,0 p=0,01	47,3±9,8 p=A.D	47,6±9,9 p=A.D	47,2±9,2 p=A.D
LDL	90,9±29,1	93,4±23,4	88,5±21,6	103,6±34,1 p=A.D	102,0±29,8 p=A.D	101,8±28,2 p=0,05	120,1±24,0 p=0,001	114,4±29,2 p=0,005	106,4±30,1 p=0,01
AST	25,9±10,1	27,3±10,0	27,6±10,7	28,0±10,0 p=A.D	29,4±11,8 p=A.D	28,1±10,5 p=A.D	24,9±8,6 p=A.D	26,2±8,6 p=A.D	29,7±11,6 p=A.D
ALT	24,5±8,9	26,9±9,1	26,5±9,2	26,3±13,4 p=A.D	26,9±9,6 p=A.D	28,0±8,0 p=A.D	26,0±8,9 p=A.D	27,4±10,8 p=A.D	29,0±9,4 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubundaki tüm hastaların tedavi öncesi ile 3. ay, tedavi öncesi ile 6. aydaki lipid profili ve karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ile 3. ay ve tedavi öncesi ile 6. aydaki lipid profili ve karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
Kolesterol	158,2±40,6	156,0±41,0 p=A.D	149,7,0±34,7 p=0,004
HDL	46,2±9,9	47,2±10,8 p=A.D	46,7±9,1 p=A.D
LDL	104,8±31,4	103,2±28,7 p=A.D	99,0±27,6 p=0,01
AST	26,3±9,6	27,7±10,2 p=A.D	28,5±10,8 p=A.D
ALT	25,6±10,5	27,1±9,8 p=A.D	27,8±8,8 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunun tedavi öncesi lipid ve karaciğer enzim düzeyleri ile tedavinin 3. ayındaki düzeyler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşılık tedavi öncesi kolesterol ve LDL düzeylerinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı bulundu. Çalışma grubunda tedavi öncesi 27 (% 31,7) hastada insülin direnci saptandı. Çalışma grubunda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki, insülin direnci parametreleri ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci parametreleri ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Çalışma grubu n=85		
		Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
AKŞ	77,5±9,6	83,2±7,6 p=0,003	78,4±8,1 p=A.D	79,1±7,3 p=A.D
Açlık insülini	7,9±2,1	14,1±6,9 p=0,001	13,3±6,9 p=0,001	12,7±6,0 p=0,001
AKŞ/Açlık insülini	10,4±3,0	7,6±4,5 p=0,006	7,4±4,4 p=0,003	7,2±2,7 p=0,001
HOMA-IR	1,5±0,7	2,9±1,5 p=0,001	2,6±1,5 p=0,001	2,5±1,2 p=0,001
HbA1c	4,8±0,2	5,5±0,3 p=0,001	5,4±0,3 p=0,001	5,4±0,3 p=0,001

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki açlık insülin, AKŞ/insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar saptandı. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci göstergeleri ve HbA1c değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci göstergeleri ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
		Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
AKŞ	77,5±9,6	83,3±7,4 p=0,01	79,5±7,5 p=A.D	81,4±8,1 p=A.D	83,5±7,5 p=0,01	77,0±8,8 p=A.D	77,0±6,7 p=A.D	82,7±8,2 p=0,04	78,7±8,1 p=A.D	79,0±6,6 p=A.D
Açlık insülini	7,9±2,1	12,1±5,0 p=0,001	10,6±3,8 p=0,004	12,3±7,4 p=0,008	13,2±7,1 p=0,001	13,4±8,7 p=0,004	12,0±5,6 p=0,002	16,9±7,5 p=0,001	16,0±6,4 p=0,001	13,9±4,8 p=0,001
AKŞ/Açlık insülini	10,4±3,0	8,3±4,2 p=0,05	9,0±5,8 p=A.D	7,8±2,8 p=0,003	7,8±3,8 p=0,01	7,3±3,4 p=0,001	7,3±2,4 p=0,001	6,7±5,3 p=0,04	5,9±3,2 p=0,001	6,4±2,7 p=0,001
HOMA-IR	1,5±0,7	2,5±1,0 p=0,001	2,1±0,8 p=0,004	2,4±1,3 p=0,002	2,7±1,6 p=0,001	2,6±1,9 p=0,009	2,3±1,2 p=0,003	3,5±1,7 p=0,001	3,1±1,4 p=0,001	2,7±1,0 p=0,001
120. dk. glukozu	-	92,2±11,,4	94,0±11,1	96,1±9,1	99,3±14,7	93,6±14,2	96,9±12,3	106,2±15,5	105,1±18,5	98,9±12,1
Pik insülin	-	76,9±38,1	69,1±30,3	67,3±23,1	97,3±72,0	76,3±44,9	71,6±39,2	111,3±64,7	97,3±44,4	77,1±30,8
Total insülin	-	205,8±89,8	189,5±75,4	178,5±60,0	250,5±161,4	211,9±112,2	189,5±85,3	298,2±155,6	273,1±99,6	226,9±82,9
HbA1c	4,8±0,2	5,5±0,4 p=0,001	5,3±0,3 p=0,001	5,3±0,3 p=0,001	5,5±0,3 p=0,001	5,4±0,4 p=0,001	5,4±0,4 p=0,001	5,6±0,2 p=0,001	5,6±0,2 p=0,001	5,5±0,2 p=0,001

A.D: Anlamlı Değil

Açlık insülin, AKŞ/insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı. Açlık kan şekeri değerlerinde ise anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci göstergeleri ve HbA1c düzeylerinin, obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki insülin direnci göstergeleri ve HbA1c düzeylerinin, obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması

	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
AKŞ	83,3±7,4	79,5±7,5	81,4±8,1	83,5±7,5 p=A.D	77,0±8,8 p=A.D	77,0±6,7 p=A.D	82,7±8,2 p=A.D	78,7±8,1 p=A.D	79,0±6,6 p=A.D
Açlık insülini	12,1±5,0	10,6±3,8	12,3±7,4	13,2±7,1 p=A.D	13,4±8,7 p=A.D	12,0±5,6 p=A.D	16,9±7,5 p=0,007	16,0±6,4 p=0,01	13,9±4,8 p=A.D
AKŞ/Açlık insülini	8,3±4,2	9,0±5,8	7,8±2,8	7,8±3,8 p=A.D	7,3±3,4 p=A.D	7,3±2,4 p=A.D	6,7±5,3 p=A.D	5,9±3,2 p=0,001	6,4±2,7 p=A.D
HOMA-IR	2,5±1,0	2,1±0,8	2,4±1,3	2,7±1,6 p=A.D	2,6±1,9 p=A.D	2,3±1,2 p=A.D	3,5±1,7 p=0,009	3,1±1,4 p=0,002	2,7±1,0 p=A.D
120. dk. glukozu	92,2±11,,4	94,0±11,1	96,1±9,1	99,3±14,7 p=0,04	93,6±14,2 p=A.D	96,9±12,3 p=A.D	106,2±15,5 p=0,001	105,1±18,5 p=0,009	98,9±12,1 p=A.D
Pik insülin	76,9±38,1	69,1±30,3	67,3±23,1	97,3±72,0 p=A.D	76,3±44,9 p=A.D	71,6±39,2 p=A.D	111,3±64,7 p=0,01	97,3±44,4 p=0,008	77,1±30,8 p=A.D
Total insülin	205,8±89,8	189,5±75,4	178,5±60,0	250,5±161,4 p=A.D	211,9±112,2 p=A.D	189,5±85,3 p=A.D	298,2±155,6 p=0,009	273,1±99,6 p=0,001	226,9±82,9 p=0,01
HbA1c	5,5±0,4	5,3±0,3	5,3±0,3	5,5±0,3 p=A.D	5,4±0,4 p=A.D	5,4±0,4 p=A.D	5,6±0,2 p=A.D	5,6±0,2 p=0,001	5,5±0,2 p=0,001

A.D: Anlamlı Değil

Obez grupla fazla kilolu grup arasında insülin direnci göstergeleri ve HbA1c değerleri arasında fark saptanmadı. Morbid obez grubunda ise fazla kilolu gruba göre tedavi öncesi insülin direnci göstergelerinde anlamlı farklılıklar var iken bu farklılık 3.ayda azaldı, 6. ay kontrolde ise total insülin ve HbA1c dışında fark yoktu. Çalışma grubunda tedavi öncesi insülin direnci parametreleri ve HbA1c düzeylerinin tedavinin 3. ay ve tedavinin 6. ayındaki düzeylerle karşılaştırılması Tablo 17'de gösterildi.

Tablo 17. Çalışma grubunda tedavi öncesi insülin direnci parametreleri ve HbA1c düzeylerinin tedavinin 3. ay ve tedavinin 6. ayındaki düzeylerle karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
AKŞ	83,2±7,6	78,4±8,1 p=0,001	79,1±7,3 p=0,001
Açlık İnsülin	14,1±6,9	13,3±6,9 p=A.D	12,7±6,0 p=0,04
AKŞ/Açlık İnsülin	7,6±4,5	7,4±4,4 p= A.D	7,2±2,7 p=A.D
HOMA-IR	2,9±1,5	2,6±1,5 p=0,004	2,5±1,2 p=0,002
120.dk Kan şekeri	99,2±15,0	97,6±15,7 p =A.D	97,3±11,2 p=A.D
Pik insülin	95,2±61,2	80,8±41,8 p=0,001	72,0±31,7 p=0,001
Toplam insülin	251,5±143,1	224,7±102,3 p=0,008	198,2±78,9 p=0,001
HbA1C	5,5±0,3	97,6±15,7 p=0,001	5,4±0,3 p=0,001

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda tedavi AKŞ, HOMA-IR, pik insülin, toplam insülin ve HbA1c düzeylerinin tedavinin 3. ayına göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. Tedavi öncesi AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR, pik insülin, toplam insülin ve HbA1c düzeylerinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı bulundu. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormonlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 18. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Çalışma grubu n=85		
		Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
sT3	3,5±1,0	3,6±0,6 p=A.D	3,6±0,6 p=A.D	3,5±0,7 p=A.D
sT4	1,2±0,2	1,2±0,2 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,4±0,6 p=A.D
TSH	3,2±1,5	3,4±1,4 p=A.D	3,6±1,2 p=A.D	3,6±1,2 p=A.D
TG	13,0±6,7	21,4±20,2 p=0,04	19,2±11,4 p=0,01	18,6±19,8 p=A.D
Kortizol	8,9±2,9	10,7±3,8 p=0,03	10,4±3,4 p=0,04	9,4±3,7 p=A.D
ACTH	27,3±11,9	26,1±12,5 p=A.D	27,1±10,0 p=A.D	20,9±12,0 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

sT3,sT4, TSH ve ACTH düzeylerinde değişiklik bulunmadı. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki kortizol ve tiroglobulin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubunda tedavinin 6. ayındaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
		Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
sT3	3,5±1,0	3,7±0,5 p=A.D	3,6±0,5 p=A.D	3,6±0,6 p=A.D	3,4±0,6 p=A.D	3,5±0,6 p=A.D	3,5±0,8 p=A.D	3,7±0,6 p=A.D	3,8±0,6 p=A.D	3,4±0,8 p=A.D
sT4	1,2±0,2	1,2±0,2 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,6±1,1 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,3±0,3 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,3±0,1 p=A.D
TSH	3,2±1,5	3,2±1,4 p=A.D	3,5±1,3 p=A.D	3,2±1,2 p=A.D	3,3±1,4 p=A.D	3,8±1,2 p=A.D	3,8±1,2 p=A.D	3,8±1,5 p=A.D	3,6±1,2 p=A.D	3,8±1,2 p=A.D
TG	13,0±6,7	22,2±27,6 p=A.D	17,6±10,9 p=A.D	12,5±10,5 p=A.D	23,4±16,7 p=0,006	18,9±11,1 p=0,02	16,8±15,1 p=A.D	18,6±14,2 p=A.D	21,2±12,4 p=0,006	26,5±27,6 p=0,02
Kortizol	8,9±2,9	11,0±3,9 p=0,03	11,0±3,9 p=0,02	9,0±3,5 p=A.D	9,4±3,4 p=A.D	9,7±3,3 p=A.D	9,9±4,4 p=A.D	11,7±3,8 p=0,005	10,6±2,7 p=0,02	9,2±3,1 p=A.D
ACTH	27,3±11,9	25,6±14,6 p=A.D	26,0±11,2 p=A.D	19,9±11,0 p=A.D	26,2±11,4 p=A.D	27,3±10,5 p=A.D	23,0±14,9 p=A.D	26,5±11,8 p=A.D	28,0±8,4 p=A.D	19,6±9,6 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda fazla kilolu çocukların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubunda obez çocukların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki TG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubunda morbid obez çocukların tedavinin 3 ve 6. ayındaki TG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubunda morbid obez çocukların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin tedavinin 3. ve 6. aydaki düzeylerle karşılaştırılması Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalarla karşılaştırılması

	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
sT3	3,7±0,5	3,6±0,5	3,6±0,6	3,4±0,6 p=A.D	3,5±0,6 p=A.D	3,5±0,8 p=A.D	3,7±0,6 p=A.D	3,8±0,6 p=A.D	3,4±0,8 p=A.D
sT4	1,2±0,2	1,2±0,2	1,6±1,1	1,2±0,2 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,3±0,3 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,2±0,2 p=A.D	1,3±0,1 p=A.D
TSH	3,2±1,4	3,5±1,3	3,2±1,2	3,3±1,4 p=A.D	3,8±1,2 p=A.D	3,8±1,2 p=A.D	3,8±1,5 p=A.D	3,6±1,2 p=A.D	3,8±1,2 p=A.D
TG	22,2±27,6	17,6±10,9	12,5±10,5	23,4±16,7 p=A.D	18,9±11,1 p=A.D	16,8±15,1 p=A.D	18,6±14,2 p=A.D	21,2±12,4 p=A.D	26,5±27,6 p=0,01
Kortizol	11,0±3,9	11,0±3,9	9,0±3,5	9,4±3,4 p=A.D	9,7±3,3 p=A.D	9,9±4,4 p=A.D	11,7±3,8 p=A.D	10,6±2,7 p=A.D	9,2±3,1 p=A.D
ACTH	25,6±14,6	26,0±11,2	19,9±11,0	26,2±11,4 p=A.D	27,3±10,5 p=A.D	23,0±14,9 p=A.D	26,5±11,8 p=A.D	28,0±8,4 p=A.D	19,6±9,6 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin tedavinin 3. ve 6. aydaki düzeylerden anlamlı olarak farklı olmadığı bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ACTH, kortizol ve tiroid hormon düzeylerinin tedavinin 3. ve 6. aydaki düzeylerle karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
sT3	3,6±0,6	3,6±0,6	3,5±0,7
		p=A.D	p=A.D
sT4	1,2±0,2	1,2±0,2	1,4±0,6
		p=A.D	p=0,006
TSH	3,4±1,4	3,6±1,2	3,6±1,2
		p= A.D	p=A.D
TG	21,4±20,3	19,2±11,4	18,6±19,8
		p=A.D	p=A.D
Kortizol	10,7±3,8	10,4±3,4	9,4±3,7
		p =A.D	p=0,03
ACTH	26,1±12,5	27,1±10,0	20,9±12,0
		p =A.D	p=0,01

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda tedavi öncesi ACTH ve kortizol düzeylerinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azalırken, sT4 düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptandı. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 22'de gösterildi.

Tablo 22. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Çalışma grubu n=85		
		Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
Zn	342,3±102	270,4±120,6 p=0,009	307,2±150,7 p=A.D	287,1±150,2 p=A.D
Cu	172,7±22,9	203,9±116,9 p=A.D	190,5±30,1 p=0,008	141,7±35,9 p=0,001
Mn	2,1±0,3	2,6±0,5 p=0,001	2,5±0,9 p=0,04	3,2±1,3 p=0,001
Se	53,1±27,9	77,6±23,6 p=0,001	86,6±21,4 p=0,001	67,4±25,3 p=0,01

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda tedavi öncesi Zn düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu farklılık tedavinin 3 ve 6. aylarında tespit edilmedi. Çalışma grubunda tedavi öncesi Cu düzeyi kontrol grubundan farklı değildi. Çalışma grubunda serum Cu düzeyinde tedavi ile progresif bir azalma saptandı. Tedavinin 3 ve 6. aylarında Cu düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Çalışma grubunda tedavi öncesi, tedavinin 3 ve 6. aylarındaki serum Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 23'de gösterildi.

Tablo 23. Çalışma grubunda fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=24	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
		Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
Zn	342,3±102	263,2±91 p=0,005	318,7±141 p=A.D	353,3±178 p=A.D	292,6±140 p=A.D	280,8±116 p=0,04	257,5±132 p=0,01	254,6±125 p=0,009	323±188 p=A.D	251,5±114 p=0,04
Cu	172,7±22,9	229,7±193,7 p=A.D	189,4±30,7 p=0,03	145,3±30,7 p=0,001	195,2±35,6 p=0,01	191,9±35,5 p=0,02	132,5±37,2 p=0,001	187±50,9 p=A.D	190,2±23,6 p=0,009	147,5±38,7 p=0,007
Mn	2,1±0,3	2,5±0,4 p=0,001	2,3±0,7 p=A.D	3,5±1,5 p=0,001	2,5±0,3 p=0,001	2,6±1,2 p=0,001	3,0±1,4 p=0,003	2,7±0,8 p=0,003	2,5±0,8 p=0,02	3,1±1,1 p=0,001
Se	53,1±27,9	76,4±21 p=0,001	92,6±16 p=0,001	74,6±30,2 p=0,01	78,7±24,5 p=0,001	81,9±24,2 p=0,001	60,5±23,6 p=A.D	77,5±25,7 p=0,002	85,6±22,4 p=0,001	67,2±19,9 p=0,03

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda fazla kilolu çocuklarda tedavi öncesi Zn düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Bu grupta serum Cu düzeyinde tedavi ile progresif bir azalma saptandı. Bu azalma tedavinin 3 ve 6. aylarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdi. Serum Mn düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Serum Se düzeylerinin tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Çalışma grubunda obez çocuklarda serum Zn düzeylerinin tedavinin 3 ve 6. aylarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Serum Cu düzeyleri tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, tedavinin 6. ayında anlamlı olarak düşüktü. Serum Mn düzeyi tedavi öncesi, tedavinin 3 ve 6. aylarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Serum Se düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubunda morbid obez çocukların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki serum Zn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Serum Cu düzeyinin

tedavinin 3. ayında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, tedavinin 6. ayında anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Tedavi öncesi, tedavinin 3 ve 6. ayındaki serum Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 24).

Tablo 24. Çalışma grubunda fazla kilolu hastalarda tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin obez ve morbid obez tanılı hastalardaki düzeylerle karşılaştırılması

	Fazla Kilolu n=28			Obez n=29			Morbid obez n=28		
	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28	Tedavi öncesi n=29	3.ay n=29	6.ay n=29	Tedavi öncesi n=28	3.ay n=28	6.ay n=28
Zn	263,2±91	318,7±141	353,3±178	292,6±140 p=A.D	280,8±116 p=A.D	257,5±132 p=0,02	254,6±125 p=A.D	323±188 p=A.D	251,5±114 p=0,01
Cu	229,7±193,7	189,4±30,7	145,3±30,7	195,2±35,6 p=A.D	191,9±35,5 p=A.D	132,5±37,2 p=A.D	187±50,9 p=A.D	190,2±23,6 p=A.D	147,5±38,7 p=A.D
Mn	2,5±0,4	2,3±0,7	3,5±1,5	2,5±0,3 p=A.D	2,6±1,2 p=A.D	3,0±1,4 p=A.D	2,7±0,8 p=A.D	2,5±0,8 p=A.D	3,1±1,1 p=A.D
Se	76,4±21	92,6±16	74,6±30,2	78,7±24,5 p=A.D	81,9±24,2 p=0,05	60,5±23,6 p=0,05	77,5±25,7 p=A.D	85,6±22,4 p=A.D	67,2±19,9 p=A.D

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubunda obez hastalarda tedavinin 6. ayındaki serum Zn düzeyinin fazla tartılı hastalara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Çalışma grubunda obez hastalarda tedavinin 3 ve 6. ayındaki serum Se düzeylerinin fazla tartılı hastalara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Çalışma grubunda morbid obez hastalarda tedavinin 6. ayındaki serum Zn düzeyinin fazla tartılı hastalara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Çalışma grubunda tedavi öncesi Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin tedavinin 3. ve 6. aydaki düzeylerle karşılaştırılması Tablo 25'de gösterildi.

Tablo 25. Çalışma grubunda tedavi öncesi Zn, Cu, Mn ve Se düzeylerinin tedavinin 3. ve 6. aydaki düzeylerle karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=85	3.ay n=85	6.ay n=85
Cu	203,9±116,9	190,5±30,1 p=A.D	141,7±35,9 p=0,001
Zn	270,4±120,6	307,2±150,7 p=A.D	287,1±150,2 p=A.D
Mn	2,6±0,5	2,5±0,9 p= A.D	3,2±1,3 p=0,001
Se	77,6±23,6	86,6±21,4 p=0,007	67,4±25,3 p=0,007

A.D: Anlamlı Değil

Çalışma grubu tedavi öncesi serum Cu düzeyinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azalırken, serum Mn düzeyinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Tedavinin 3. ayında serum Se düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı bulundu. Tedavinin 6. ayında serum Se düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Eser elementlerle tiroid hormonları arasındaki korelasyona bakıldığında; tedavinin öncesi, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayında değerlendirildi. Tedavi öncesi grupta; Serum Se düzeyi ile sT4 arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,043; r=0,220). Tedavi öncesi serum Mn düzeyi ile sT4 arasında negatif korelasyon bulundu (p=0,043; r=0,220). Tedavinin 3. ve 6. ayında serum eser elementleri ile tiroid fonksiyonları arasında korelasyon yoktu. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı ile 6. ayı arasında tiroid hormonları ile eser elementler arasındaki fark delta (Δ) olarak adlandırıldı. Δ tedavi öncesi-3.ayda tiroid fonksiyonları ile eser elementler arasında korelasyon yok iken, Δ tedavi öncesi-6. ayda serum Se düzeyi ile sT3 arasında pozitif korelasyon bulundu (p=0,03; r=0,235).

5. TARTIŞMA

Obezite enerji dengesindeki bozukluk sonucu oluşan vücutta aşırı yağ depolanması ile karakterize, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen, tüm dünyada yaygınlığı hızla artan önemli bir sağlık sorunudur (51). Obezite multifaktöryel bir hastalıktır. Obezitenin oluşumunda yaş, cinsiyet, genetik faktör, sosyokültürel etmenler, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel inaktivite önemli rol oynamaktadır. Tedavide yaşam stili değişikliği yanı sıra insülin direnci saptanan morbid obezlerde metformin tedavisi önerilmektedir (21, 52). Hastalarımızda bu tedavi metodu kullanılarak vücut ağırlığı, RT, ve BMI değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılıklar bulundu. Bu uygulanan tedavi yönteminin başarılı olduğunu düşündürmektedir.

Obezite hipertansiyon, kardiyovasküler rahatsızlıklar, tip 2 diyabet, dislipidemi ile ilişkilidir. Hipertansiyon obezite ile birlikte sık görülen ve metabolik sendromun bileşenlerinden biridir. Vücut kitle indeksi 90. persantil ve üzerinde olan çocuklarda hipertansiyon sıklığı 2,5-3,7 kat artmaktadır. Obezlerde aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenme sonucu sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmakta ve katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin, direkt etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında artış olur. Hiperinsülinizm sempatik sinir sistemi aktivitesini, sodyum retansiyonunu, vasküler düz kas hipertrofisini arttıran ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan bir etmendir. Obez çocuk ve adölesanlarda hipertansiyon gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri arasında ailede hipertansiyon öyküsü, puberte, insülin direnci ve hipertrigliseridemi varlığı sayılabilir (29, 53, 54). Obezite de erken dönemde diyastolik tansiyon arteriyalde değişiklik olmaksızın izole sistolik hipertansiyon görülmektedir (55). Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki tansiyon arteriyel değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyastolik tansiyon arteriyel

değerlerinde anlamlı bir farklılık yok iken sistolik tansiyon arteriyel değerlerinde anlamlı yükseklik bulundu. Tespit edilen bu izole sistolik hipertansiyon literatür ile uyumlu idi (55). Çocukluk çağı hipertansiyon tedavisinde; ilaç tedavisinden ziyade fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarını düzenleyen davranış tedavisi üzerinde durulmaktadır (55). Nitekim hastalarımıza uygulanan beslenme ve egzersiz önerileri sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sistolik tansiyon arteriyel değerlerinde düzelme kaydedildi.

Çocukluk çağı obezitesi; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Tip 2 diyabet gibi birçok metabolik komplikasyon açısından artmış risk teşkil etmektedir. Bu bozuklukların temelinde insülin direnci yer alır. İnsülin direnci obezite ile ilişkili en sık tespit edilen metabolik değişikliktir (56). İnsülin direnci gelişen çocukların erken dönemde tespit edilmesi, insülin direncinin ve buna yol açan obezite gibi altta yatan faktörlerin tedavisi esastır. Çocukluk çağında insulin direnci prediyabet ve tip 2 diyabet için risk faktörüdür. İnsülin direnci ve bozulmuş β hücre fonksiyonu çocukluk çağında gelişen Tip 2 diyabet patogenezinin iki temel bileşenidir (57).

Cali ve ark. (58) yaptıkları çalışmada BGT sürecindeki obez adölesanların β hücre fonksiyonlarında, insülin duyarlılığındaki azalma ile ağırlaşan bozukluk geliştirdiklerini göstermişlerdir. Genel olarak BGT sıklığı artmakta, Amerika ve Avrupa'da obez çocuk ve adölesanlarda BGT prevalansı yaklaşık % 20 olarak verilmektedir (59, 60). Ülkemizden yapılan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı obez çocuklarda % 18 iken Tip 2 diyabet sıklığı % 3 olarak bildirilmiştir (61). Bozulmuş glukoz toleransı olan çocuğun metabolik durumu, aile öyküsü ve yaşam tarzı ile ilgili detaylı değerlendirme yapıldıktan sonra bireye özel tedavi planlanmalıdır. Yapılan araştırmalar da BGT olan obez adölesanların ancak % 30'unun Tip 2 Diyabet geliştirdiği bildirilmektedir. Tip 2 diyabet oluşmaması için diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişikliği öncelikli unsurlardır. Bozulmuş glukoz toleransı olan obez

adölesanlar 4-6 aylık sürede yoğun yaşam tarzı değişikliği programı ile tedavi edilmelidir (25, 62). Çalışma grubumuzdaki hastalar tedavi öncesi dönemde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinin yüksek, AKŞ/açlık insülin oranının ise düşük olduğu saptandı. Bu değerler obez hasta grubunda insülin direncinin varlığını ortaya koymaktadır. Çalışma grubundaki hastaların tümüne yaşam tarzı değişikliğini içeren beslenme ve fiziksel aktivite ile insülin direnci saptananlarda metformin tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi dönemdeki AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR, pik insülin, 120. dk insülin ve HbA1c düzeylerinde anlamlı derecede düzelme kaydedildi. Bu sonuçlar çalışma grubunda verilen tedavinin etkili olduğunu göstermektedir.

Çocukluk çağı obezitesinde lipid profilinde değişiklikler olmaktadır. Serum trigliserid, kolesterol, LDL ve VLDL seviyelerinde artma, HDL seviyelerinde ise azalma görülmektedir. Obezitenin aterosklerozu kolaylaştırıcı etkisi, dislipidemi ile birlikte artmaktadır. Özellikle hiperinsülinizm karaciğerden trigliserid yapımını arttırmaktadır. Karaciğerde lipojenik enzimler insülin ile uyarılır. VLDL kolesterol üretimi artmakta, HDL kolesterol düzeyi azalmakta, aterojenik LDL kolesterol düzeyi artmaktadır. İnsulin direnci ve dislipidemi varlığında endotelyal disfonksiyon çok erken yaşlarda başlamakta, hatta çocuklarda aterosklerotik plak oluşumu görülebilmektedir (34, 63). Çalışma grubundaki hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki kontrollerde trigliserid, kolesterol ve LDL düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik bulundu. Beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişikleri sonrasında çalışma grubunun trigliserid, kolesterol ve LDL değerlerinde anlamlı derecede azalma saptandı. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi trigliserid, kolesterol ve LDL düzeyleri 3. ve 6 aydaki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derece azalma olduğu görüldü.

Eun Sung Kim ve ark. (64) yaptığı çalışmada obez adölesanlarda egzersizin lipid profiline etkisini araştırmıştır. Obez adölesanlar kontrol hasta grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid, LDL düzeylerinde anlamlı bir yükseklik saptanırken; HDL düzeyinde anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Altı haftalık egzersiz sonrası obezlerde trigliserid düzeyinde azalma tespit edilmiş ancak total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde istatistiksek olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Öncü ve ark. (65) obez ve kontrol grubunu karşılaştırdıklarında; obez çocuklarda total kolesterol, LDL, trigliserid düzeylerinde yükseklik bulunmuştur. HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Egzersiz öncesi ve sonrasında obez hasta grubunda lipid profilindeki değişiklikler karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. HDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hiperlipidemi tedavisinde egzersiz, diyet, kilo kontrolü etkilidir. Dislipidemili çocuklarda yaşam şeklindeki değişikliğe rağmen lipid düzeylerinde 3-6 ay içinde değişme olmazsa tedaviye lipid düşürücü ilaçlar eklenebilir (25).

Obezite sıklığını etkileyen faktörlerin belirlenmesi, gelişebilecek sağlık sorunlarının çözümü ve gerekli önlemlerin alınması için önem taşımaktadır. Erişkin dönemdeki obezitenin başlangıcı genellikle çocukluk dönemine dayanmaktadır. Çocuk Endokrinoloji kliniklerine başvuran obez çocuk sayısı her geçen gün artmaktadır (1). Obezite erken ve geç dönemde birçok sistemik hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Obezitenin endokrin sistemleri etkilediği bilinmektedir. Çocuklarda tiroid fonksiyonları üzerine etkileri ve bu etkilerin kliniğe bir yansıması var mı? sorularına cevap aranmaktadır (1, 66). Çalışmamızda; Obez hastalarda tiroid fonksiyonlarında ve eser element düzeylerinde bir değişiklik var mı? Şayet bir değişiklik var ise tiroid fonksiyonlarında ki bu etkilenme eser element düzeyleriyle bağlantılı mı? sorularının yanıtı bulmaya çalışıldı. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında başlangıç ve kontrollerde sT3, sT4, TSH ve tiroglobulin düzeyleri arasında

fark yoktu. Yine çalışma grubundaki fazla kilolu, obez ve morbid obez tanılı hastalar birbiri ile karşılaştırıldığında da tiroid fonksiyonlarında bir değişiklik bulunmadı. Çalışma grubu kendi içinde değerlendirildiğinde başlangıç ve ilk kontrol arasında tiroid hormonlarında farklılık yok iken başlangıç ve 6. aydaki kontrolde sT4 düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. Kumar ve ark. (67) yaptığı bir çalışmada 20 fazla kilolu, 30 obez çocuk TSH düzeyleri açısından değerlendirilmiş, her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Aynı çalışmada obezitenin derecesi ile TSH düzeyleri arasında bir farklılık görülmemiştir (67). Mutlu ve ark. (66) yaptığı bir çalışmada obez hastalar ile kontrol grubunun TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Reinehr ve ark. (68) yaptığı bir çalışmada obezite ile sT4 düzeyleri arasında bir fark tespit edilmemiştir. Yine çalışmamıza benzer şekilde Mutlu ve ark. (66) yaptığı çalışmada da TSH düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun aksine obez kişilerde tiroid fonksiyonları genelde normal olmasına rağmen VKİ ve TSH'nın pozitif ilişkili olduğu; normal ağırlıktaki kişilerle karşılaştırıldığında obez kişilerde TSH düzeylerinin hafif arttığı, T4 değerlerinin normal olduğu ve T3 değerlerinin normal ya da normalin hafif üstünde olduğunun gösterildiği çalışmalarda vardır (3, 4). Obez çocukların kilo vermeden önceki ve sonraki TSH düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada kilo verdikten sonra TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (69). Çalışmamızda da hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir kilo kaybı olmasına rağmen TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Vücudumuzda birçok fonksiyonda görev alan bu elementlerden vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan az olanlar eser element olarak kabul edilmektedir. Bakır, çinko, selenyum, mangan, demir, iyot gibi elementler eser elementlerdir. Eser elementler normal düzeylerde çeşitli metabolik ve sinyal ileti süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Eser element düzeylerinin düşük ya da yüksek olması klinik olarak anemi, nöropati gibi hastalıkların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Obez kişilerde genel olarak eser element düzeylerinde

dengesizlikler gözlenmiştir. Obezite ve komplikasyonlarının patogenezinde inflamasyon ve peroksidasyon ile ilişkili vücut eser element değişiklikleri olabilmektedir (7, 70, 71).

Obezitede Zn metabolizmasında değişiklikler gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireyler normal kilolu sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında insülin üretiminde artmış, lipid profilinde bozulma düşük plazma çinko ve azalmış hücre içi çinko içeriği tespit edilmiştir (7, 45). Obezlerdeki çinko metabolizmasındaki değişiklikler beslenme problemleri ve çinko transportunda görevli proteinlerdeki değişliklerden kaynaklanabilir. Çinkonun leptinin regülasyonunda görev aldığı bilinmektedir. Çalışmalarda Zn eksikliğinin interlökin-1, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokin düzeylerinde değişikliğe neden olarak leptin düzeylerinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (72, 73). Casimiro Lopes ve ark. (8) yaptıkları çalışmada plazma leptin ve çinko seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki Zn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Çalışma grubundaki hastalar fazla kilolu, obez ve morbid obez şeklinde ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç grubun Zn düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük olduğu görüldü. Hastaların 6 aylık izlemlerinde uygulanan beslenme ve egzersiz programı sonrasında kilo kaybında azalma ile birlikte Zn düzeylerinde de anlamlı derecede artış kaydedildi. Ishikawa ve ark. (74) düşük kalori programı uyguladıkları hastalarda kilo kaybetme ile plazma Zn düzeylerinde artış olduğunu saptamışlardır. Woodhouse ve ark. (75) 12 hafta süreli düşük kalorili diyetle beslenenlerde ağırlıklarında % 5,9 azalma ile plazma çinko düzeylerinde % 7'lik bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Di Toro ve ark. (76) ise çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, 10 hafta süresince diyet düzenlemesine bağlı kilo kaybı ile plazma çinko düzeylerinde % 12'lik bir artış gözlemlemişlerdir. Çinko eksikliği azalmış insülin sekresyonu ve artmış insulin direnci ile ilişkilidir. Obez çocuklarda, çinko takviyesinin serum glukoz, insülin ve HOMA değerlerinde önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Çinkonun ayrıca glikojen

sentaz kinaz-3'ü inhibe etme özelliğinden dolayı insülin benzeri hareket ettiği bildirilmiştir (8, 77).

Bakır süperoksit dismutaz, sitokrom c oksidaz, , tirozinaz, lizil oksidaz ve dopamin α-hidroksilaz gibi birçok metalloenzimin bileşenidir. Bakır oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında görev yapar. Başta santral sinir sisteminde olmak üzere birçok sistem için gerekli bir olan bakırın hem fazlalığı hem de eksikliği organizmayı olumsuz etkileyebilmektedir (7, 11). Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki Cu düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Hastalar fazla kilolu, obez ve morbid obez şeklinde ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç grubun Cu düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu görüldü. Uygulanan beslenme ve egzersiz programı sonrasında kilo kaybıyla birlikte Cu düzeylerinde anlamlı derecede azalma kaydedildi. Çalışma grubu kendi içerisinde incelendiğinde; başlangıç Cu düzeylerinde 3. ayda istatistiksel olmasa da bir azalma kaydedilmekle birlikte 6. aydaki kontrolde anlamlı bir azalma saptandı. Obez adölesan ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda sağlıklı normal kilolu kontrol grubuna göre serum bakır düzeyleri önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (73, 78). Yakıncı ve ark. (79) obez çocuklarda yetişkinlerdekine benzer şekilde serum bakır düzeylerini kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Olusi ve ark. (80) serum leptin düzeyleri ile serum bakır düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Eser element metabolizmasında bilinen en iyi etkileşim çinko ve bakır arasındaki antagonistik etkidir. Obez kişilerde Cu konsantrasyonunda bir artış ve Zn konsantrasyonunda bir azalma gözlenmektedir (79). Çalışmamızda da benzer şekilde başlangıçta serum Zn düzeyi düşük, Cu düzeyi yüksek iken, 3. ve 6. ay kontrolde BMI azaldıkça Zn düzeyi yükselirken Cu düzeyinin ise azaldığı görüldü.

Mangan mitokondriyal süperoksit dismutaz, fosfoglukomutaz, arjinaz, kolinesteraz piruvat karboksilaz, gibi önemli enzimlerin kofaktörüdür. Manganın normal iskelet büyümesi ve gelişmesinde, lipid, kolesterol, protein ve glukoz metabolizmasında ve tiroid hormon sentezinde ve fonksiyonunda rol oynar (46, 47). Eksikliğinde ataksi, işitme kaybı, diyabet, tendon ve bağlarda zayıflık görülür (81). Mangan toksikasyonu durumunda ise organizmada demir eksikliği ve buna bağlı anemi gelişmektedir. Hepatit ve kalp krizi geçiren hastalarda, diyalize giren hastalarda yüksek Mn seviyeleri bulunmuştur (47). Obez kişilerde serum veya farklı vücut materyallerinde mangan düzeyleri hakkında çok fazla çalışma olmamakla beraber var olan çalışmalarda obezite ve mangan düzeylerinin birbirinden bağımsız olduğu görüşü hakimdir. Sánchez ve ark. (82) çalışmalarında plazma Mn düzeyi ile obezite arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Taşçılar ve ark. (5) ise obez çocuklar ve sağlıklı normal kilolu çocukların serum Mn seviyeleri arasında herhangi bir fark bulamamışlardır. Kennedy ve ark. (83) 22 haftalık her iki cinsten obez fare modellerinde karaciğer ve kemik doku Mn düzeylerini kontrol grubuna göre düşük düzeylerde bulmuşlar fakat böbrek dokusu Mn seviyeleri arasında bir fark saptanmamış. Devries ve ark. (84) obez kadınlarda kontrol grubuna göre mangan süperoksit dismutaz enzim düzeyinde bir farklılık tespit etmemişlerdir. Ayrıca mangan süperoksit dismutaz ve vücut yağ yüzdesi arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Bununla birlikte çalışmamızda hastaların başlangıçtaki Mn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubu kendi içerisinde incelendiğinde; başlangıç Mn düzeylerinde 3. ayda istatistiksel olmasa da bir azalma kaydedilmekle birlikte 6. aydaki kontrolde anlamlı derecede artma kaydedildi. Obezitede Mn düzeylerindeki bu yükselme neden olmaktadır? Kilo kaybedilmesine rağmen bu yükseklik neden giderek daha da artmıştır? Mevcut bilgilerimizle açıklayamadığımız bu durum daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılabilir.

Organizmayı oksidatif hasardan koruyan iyodotironin deiyodinaz, tiyoredoksin redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin yapısında bulunmaktadır. Düşük düzeyleri vücut için esansiyel iken yüksek konsantrasyonlarda toksik etkileri görülen bir elementtir. Selenyum etkilerini, selenosistein aminoasidi bulunan selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Selenyum inflamatuar, immunregülatuar ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamasının yanı sıra antioksidan etki, apopitosizi indüklemesi, hücre proliferasyonunu inhibe etmesi gibi birçok biyolojik aktivitede rol alır. Yapılan çalışmalarda toksik etki gösterdiği bilinen düzeylerin altında bile selenyumun besin takviyesi olarak verilmesinin bazı istenmeyen durumlara yol açabildiği vurgulanmaktadır (7, 12). Stranges ve ark. (85) 12 yıl süresince 200 μg/gün selenyum alan kişilerde diyabet riskinin arttığını bildirmişlerdir. Laclaustra ve ark. (86) diyete selenyum eklenmesinin tip 2 diyabet riskini artırmaktadır. Yine bu çalışmada trigliserid ve kolesterol düzeylerinde yükseklikle de ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Hastalar fazla kilolu, obez ve morbid obez şeklinde ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç grubun Se düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu görüldü. Çalışma grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde; başlangıç Se düzeylerine göre 6. aydaki kontrolde anlamlı derecede azalma kaydedildi. Yapılan çalışmalarda obez kişilerde serum Se düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Alasfar ve ark. (87) 44 morbid obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında serum Se düzeylerini düşük bulmuşlardır. Ernst ve ark. (88) bariatrik cerrahi öncesi 89 morbid obez kişiden % 5,6'sında Se eksikliği tespit etmişlerdir. Kimmons ve ark. (89) çalışmalarında fazla kilolu ve obez kişilerde serum Se düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir. Taşçılar ve ark. (5) ise obez çocuklar ve sağlıklı normal kilolu çocukların serum Se seviyeleri arasında herhangi bir fark bulamamışlardır. Sánchez ve ark. (82) çalışmalarında plazma Se düzeyi ile obezite arasında herhangi bir ilişki

olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla karşılaştırıldığında çalışmamızda diğer çalışmaların aksine Se düzeylerinin obezlerde daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç bölgemizdeki beslenme alışkanlıklarında ya da tüketilen besin maddelerindeki Se yüksekliği ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavinin 6. ayında sT4 düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak artışı dışında serum tiroid hormon düzeylerinde farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi serum Se düzeyinin tedavinin 3. ayında anlamlı olarak arttığı ve tedavi öncesi serum Se düzeyinin sT4 düzeyi ile pozitif körele olduğu bulunmuştu. Bununla birlikte, tedavinin 6. ayında serum Se düzeyi ile sT4 arasında korelasyon yoktu. Tedavinin 6. ayında serum Mn düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı. Tedavi öncesi serum Mn ile sT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmasına karşılık, tedavinin 6. ayında serum Mn düzeyi ile sT4 arasında korelasyon yoktu. Tedavi öncesi serum Se düzeyinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azalmasına ve Δ Tedavi öncesi – 6ay serum Se düzeyi ile sT3 arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki sT3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgular eksojen obezite tanılı çocuklarda serum tiroid hormon ve eser element düzeylerinin etkilenmesine rağmen, serum tiroid hormonları ile eser elementler arasında açık bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir. Literatürde obez çocuklarda tiroid hormonları ile eser elementler arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak, çalışmanın verileri obez çocuklarda serum tiroid hormonları ile eser elementler arasında bir ilişkinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızın ilk olduğu dikkate alındığında daha çok olgunun katıldığı prospektif çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızda yaşam tarzı değişiklikleri ve insülin direnci saptanan hastalarda kullanılan ilaç tedavisi metodu kullanılarak vücut ağırlığı, RT, ve BMI değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılıklar bulundu.

2. Çalışma grubundaki hastalarda sistolik tansiyon arteriyel değerlerinde anlamlı yükseklik bulundu. Uygulanan beslenme ve egzersiz önerileri sonrası sistolik tansiyon arteriyel değerlerinde düzelme saptandı.

3. Çalışma grubumuzdaki hasta grubunda insülin direncinin parametrelerinde yükseklik saptandı. Hastaların tümüne yaşam tarzı değişikliğini içeren beslenme ve fiziksel aktivite ile insülin direnci saptananlarda metformin tedavisi uygulandığında bu parametrelerde anlamlı derecede düzelme tespit edildi.

4. Çalışma grubundaki hastalarda trigliserid, kolesterol ve LDL düzeylerinde yükseklik bulundu. Beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişikleri sonrasında çalışma grubunun trigliserid, kolesterol ve LDL değerlerinde anlamlı derecede azalma saptandı.

5. Çalışma grubu kendi içinde değerlendirildiğinde başlangıç ve ilk kontrol arasında tiroid hormonlarında farklılık yok iken başlangıç ve 6. aydaki ikinci kontrolde sT4 düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu.

6. Çalışma grubundaki hastalarda başlangıçtaki Zn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Uygulanan beslenme ve egzersiz programı sonrasında kilo kaybında azalma ile birlikte Zn düzeylerinde de anlamlı derecede artış saptandı.

7. Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki Cu düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Uygulanan beslenme ve egzersiz programı sonrasında kilo kaybıyla birlikte Cu düzeylerinde anlamlı derecede azalma kaydedildi.

8. Hastaların başlangıçtaki Mn düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

9. Çalışma grubundaki hastalarda başlangıçtaki Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde; başlangıç Se düzeylerine göre 6. aydaki kontrolde anlamlı derecede azalma kaydedildi.

10. Tedavi öncesi grupta; Serum Se düzeyi ile sT4 arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,043$; $r=0,220$).

11. Tedavi öncesi serum Mn düzeyi ile sT4 arasında negatif korelasyon bulundu ($p=0,043$; $r=0,220$).

12. Δ tedavi öncesi-6. ayda serum Se düzeyi ile sT3 arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0,03$; $r=0,235$).

13. Eksojen obezite tanılı çocuklarda serum tiroid hormonları ve eser element düzeylerinde değişiklik olmakla birlikte tiroid hormon düzeyleri ile eser elementler arasında bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
2. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1871-87.
3. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B**.** Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. Swiss Med Wkly. 2007;137(29-30):431-4.
4. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4019-24.
5. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O**.** Trace elements in obese Turkish children. Biol Trace Elem Res. 2011;143(1):188-95.
6. Washi SA, Ageib MB**.** Poor diet quality and food habits are related to impaired nutritional status in 13- to 18-year-old adolescents in Jeddah. Nutr Res. 2010;30(8):527-34.
7. Yerlikaya H, Aysun T**.** Obezite ve eser elementler. Endokrinolojide Diyalog. 2012;9(2):64-70.
8. Casimiro-Lopes G, de Oliveira-Junior AV, Portella ES, et al. Plasma leptin, plasma zinc, and plasma copper are associated in elite female and male judo athletes. Biol Trace Elem Res. 2009;127(2):109-15.
9. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C**.** Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. New York: New York Academic Pres; 1996.

10. Jordan D, Suck C, Veisseire M, Chazot G**.** Zinc may play a role in the regulation of thyrotropin function. Horm Res. 1986;24(4):263-8.

11. Angelova M, Asenova S, Nedkova V, Koleva-Kolarova R**.** Copper in the human organism. Trakia Journal of Sciences 2011;9(1):88-98.

12. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE**.** Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocr Rev. 2005;26(7):944-84.

13. Kara İ**.** Sodyum Valproat Tedavisinin Tiroid Hormonları ve Eser Elementler Üzerine Etkisi; 2010.

14. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM**.** Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. JAMA. 2010;303(3):242-9.

15. Hatun Ş**.** Çocukluk Çağı Obezitesinin Dünya ve Türkiye'de Sıklığı/Durumu. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2012;1(2):7-14.

16. Turgut A**.** Erzurum'da Yaşayan 6 – 15 Yaş Grubu Okul Çocuklarında Obezite Prevalansı ve Risk Faktörleri [Uzmanlık Tezi]. Atatürk Ünivesitesi; 2008.

17. Alimzadeh R, Rising R, Litshitz F**.** Obesity in Children. 5 ed. New York; 2007.

18. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL**.** A longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. Am J Dis Child. 1991;145(7):782-5.

19. Cinaz P, Bideci A**.** Obesite. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, eds. Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları: Kalkan Matbaacılık; 2003:487-505.

20. Evliyaoğlu O**.** Obezite Etiyopatogenezi ve Hipotalamik Obezite Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2012;1(2):15-29.

21. Lustig RH, Weiss R**.** Pediatric Endocrinology. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

22. Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. Obes Rev. 2001;2(1):29-36.

23. Gönç N**.** Çocuklarda Obezite Değerlendirmesinde Kullanılan Antropometrik Ölçümler. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2012;1(2):37-47.

24. Karasalihoğlu S**.** Çocukluk Çağı Obezitesi, . Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(37):66-71.

25. Bideci A**.** Obez Çocuk ve Adolesanlarda Bozulmuş Glukoz Toleransı, Tip 2 Diyabet Ne Zaman Tedavi Edelim? Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2012;1(2):57-71.

26. Berberoğlu M**.** Çocuk ve Adolesanlarda Obezitede Yaşam Tarzı Değişikliği. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2012;2(2):81-5.

27. Sothern MS**.** Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. Pediatr Clin North Am. 2001;48(4):995-1015.

28. Karnik S, Kanekar A**.** Childhood obesity: a global public health crisis. Int J Prev Med. 2012;3(1):1-7.

29. Şıklar Z**.** Çocuk ve Adolesanlarda Obezite Komplikasyonları ve Metabolik Sendrom. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2012;1(2):48-56.

30. Crocker MK, Yanovski JA**.** Pediatric obesity: etiology and treatment. Pediatr Clin North Am. 2011;58(5):1217-40, xi.

31. Hatun Ş, Çizmecioğlu F**.** Çocuklarda Obezite ve İnsülin Direnci Sendromu (Metabolik Sendrom). Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2(10):40-6.

32. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. Diabetes. 2002;51(4):1022-7.

33. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM**.** Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. Diabetes Obes Metab. 2003;5(5):349-53.

34. Ten S, Maclaren N**.** Insulin resistance syndrome in children. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2526-39.

35. Heinze E, Holl R**.** Tests of -cell function in childhood and adolescence. Basel Karger; 2003.

36. American Diabetes A**.** Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1:S4-10.

37. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2009;32 Suppl 1:S3-5.

38. Wellington H**.** Thyroid gland. Mosby Year book; 1992.

39. Cooper D, Greenspan F, Ladenson P**.** The Thyroid Gland. 8 ed. New York: Lange Med. book, Mc Graw Hil; 2007.

40. Guyton A**.** Physiology. 7 ed. Philadelphia,: W.B. Saunders Company; Part XIII 2001.

41. Üçkaya G**.** Tiroid bezi ve tiroid hormonları. İstanbul,: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.

42. Behrman R, Kliegman R, Jenson H**.** Disorders of the thyroid gland. 18 ed: W.B. Saunders Company; 2007.

43. Günöz H**.** Tiroid bezi. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010.

44. Doneray H, Kara IS, Karakoc A, Tan H, Orbak Z**.** Serum thyroid hormone profile and trace elements in children receiving valproic acid therapy: a longitudinal and controlled study. J Trace Elem Med Biol. 2012;26(4):243-7.

45. Costarelli L, Muti E, Malavolta M, et al. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects. J Nutr Biochem. 2010;21(5):432-7.

46. Santamaria AB, Sulsky SI**.** Risk assessment of an essential element: manganese. J Toxicol Environ Health A. 2010;73(2):128-55.

47. Zheng W, Fu SX, Dydak U, Cowan DM**.** Biomarkers of manganese intoxication. Neurotoxicology. 2011;32(1):1-8.

48. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD**.** The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. Biomed Pharmacother. 2003;57(3-4):134-44.

49. Levander O, Burk R**.** Selenium. 7 ed. Washington: ILSI Pres; 1996.

50. Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. Global IDF/ISPAD; 2011. https://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes%20in%20Childhood%20and%20Adolescence%20Guidelines_0.pdf**.**

51. Procter KL**.** The aetiology of childhood obesity: a review. Nutr Res Rev. 2007;20(1):29-45.

52. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT**.** Childhood obesity, prevalence and prevention. Nutr J. 2005;4:24.

53. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G**.** Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res. 2010;33(5):386-93.

54. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdeve S, et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(1-2):21-4.

55. Sorof J, Daniels S**.** Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Hypertension. 2002;40(4):441-7.

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

57. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S**.** Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? Diabetes Care. 2005;28(3):638-44.

58. Cali AM, Man CD, Cobelli C, et al. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. Diabetes Care. 2009;32(3):456-61.

59. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. Eur J Endocrinol. 2004;151(2):199-206.

60. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med. 2002;346(11):802-10.

61. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. Diabetes Obes Metab. 2007;9(3):304-10.

62. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. Diabetologia. 1998;41(8):904-10.

63. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009;38(3):549-63.

64. Kim ES, Im JA, Kim KC, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. Obesity (Silver Spring). 2007;15(12):3023-30.

65. Öncü İ. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet ve Egzersizle İlişkisi; 2009.

66. Mutlu G, Özsu E, Çizmecioğlu F, Hatun Ş. Şişman çocuklarda hafif TSH yüksekliği: Nasıl bir sorun? Türk Ped Arş. 2011;46:33-6.

67. Hari Kumar KV, Verma A, Muthukrishnan J, Modi KD**.** Obesity and thyrotropinemia. Indian J Pediatr. 2009;76(9):933-5.

68. Reinehr T**.** Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol. 2010;316(2):165-71.

69. Reinehr T, Andler W**.** Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. Arch Dis Child. 2002;87(4):320-3.

70. Bouglé D, Bouhallab S, Bureau F, Zunquin G**.** Effects of trace elements and calcium on diabetes and obesity, and their complications: Protective effect of dairy products: A mini-review. Dairy Science & Technolog. 2009;89(3-4):213-8.

71. Kızıler A, Aydemir B, Kurtoğlu E, Uğur A**.** Beta talasemi minörlü hastalarda eser element ve oksidatif hasar ilişkisi. Fırat Tıp Dergisi. 2009;14(1):28-32.

72. Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FW, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. J Am Coll Nutr. 1998;17(3):270-5.

73. Das UN**.** Is obesity an inflammatory condition? Nutrition. 2001;17(11-12):953-66.

74. Ishikawa Y, Kudo H, Kagawa Y, Sakamoto S**.** Increased plasma levels of zinc in obese adult females on a weight-loss program based on a hypocaloric balanced diet. In Vivo. 2005;19(6):1035-7.

75. Woodhouse L, Gertz E, Radak T, Teegarden D, Zemel M, Van Loan M**.** Effect of short-term weight loss on zinc status in overweight adults consuming hypocaloric diets with high dairy intake, low dairy intake or calcium supplementation. J Trace Elem Exp Med. 2004;17:211.

76. Di Toro A, Marotta A, Todisco N, et al. Unchanged iron and copper and increased zinc in the blood of obese children after two hypocaloric diets. Biol Trace Elem Res. 1997;57(2):97-104.

77. Wiernsperger N, Rapin J**.** Trace elements in glucometabolic disorders: an update. Diabetol Metab Syndr. 2010;2:70.

78. Voruganti VS, Cai G, Klohe DM, Jordan KC, Lane MA, Freeland-Graves JH. Short-term weight loss in overweight/obese low-income women improves plasma zinc and metabolic syndrome risk factors. J Trace Elem Med Biol. 2010;24(4):271-6.

79. Yakinci C, Pac A, Kucukbay FZ, Tayfun M, Gul A. Serum zinc, copper, and magnesium levels in obese children. Acta Paediatr Jpn. 1997;39(3):339-41.

80. Olusi S, Al-Awadhi A, Abiaka C, Abraham M, George S. Serum copper levels and not zinc are positively associated with serum leptin concentrations in the healthy adult population. Biol Trace Elem Res. 2003;91(2):137-44.

81. Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Schernthaner G, Marktl W. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. Biol Trace Elem Res. 2001;79(3):205-19.

82. Sanchez C, Lopez-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: influence of age, obesity and lifestyle factors. Sci Total Environ. 2010;408(5):1014-20.

83. Kennedy ML, Failla ML, Smith JC, Jr. Influence of genetic obesity on tissue concentrations of zinc, copper, manganese and iron in mice. J Nutr. 1986;116(8):1432-41.

84. Devries MC, Hamadeh MJ, Glover AW, Raha S, Samjoo IA, Tarnopolsky MA. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. Free Radic Biol Med. 2008;45(4):503-11.

85. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;147(4):217-23.

86. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E**.** Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. Atherosclerosis. 2010;210(2):643-8.

87. Alasfar F, Ben-Nakhi M, Khoursheed M, Kehinde EO, Alsaleh M**.** Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. Obes Surg. 2011;21(11):1710-3.

88. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B**.** Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. Obes Surg. 2009;19(1):66-73.

89. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK**.** Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. MedGenMed. 2006;8(4):59.

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

Eksojen Obeziteli Çocuk Hastalarda Tiroid Fonksiyonları ve Eser Elementler

Uz. Dr. Atilla ÇAYIR

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 28.01.2010
Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 29.01.2013
Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 06.03.2013
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY
Jüri Başkanı : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART 2013
ERZURUM