

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**OBEZ ÇOCUKLARDA VEP VE BAEP SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Onur AKIN

Tbp. Kd. Ütğm.

Ankara

2011

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**OBEZ ÇOCUKLARDA VEP VE BAEP SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Onur AKIN

Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŐMANI
Bülent ÜNAY
Doç. Tbp. Kd. Alb.

Ankara

2011

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:
“Obez  ocukların VEP ve BAEP sonuçlarının değerlendirilmesi” konulu bu
Çalışma jürimiz tarafından  ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Kd. Alb. Bülent  NAY

 ye : Prof. Dz. Tbp. Tuğa. Okan ÖZCAN

 ye : Doç. Tbp. Alb. Selami SüLEYMANOğLU

 ye :

ONAY :

Tbp.Kd. tęm. Onur AKIN’ın 29/06/2011 tarihinde savunduğu bu tez Akademi
Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve
kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 16.06.2010 gün ve 1491-913-10/1539 sayılı kararı gereği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Tıp fakültesi ve uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Tbp. Tuğa. Okan ÖZCAN'a; tez hazırlama sürecinin her aşamasında bana yardımcı olup yol göstererek desteğini esirgemediği için danışman hocam Sayın Doç. Dr. Bülent ÜNAY'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Emre TAŞÇILAR'a, değerli zamanlarını ayırıp bilgileriyle, tecrübeleriyle, sabırla ve anlayışla bizleri yetiştirerek çocuk hekimi olmamızı sağladıkları için tüm öğretim üyelerimize; güzel, sıcak, neşeli bir çalışma ortamı sağladıkları ve eğitimim ile tez çalışmam süresince her konuda gösterdikleri yardım için başta Sayın Uzm. Dr. Erkan SARI, Sayın Uzm. Dr. İbrahim EKER olmak üzere tüm meslektaşlarıma, kliniğimiz personeline, yoğun mesailerinin arasında, sabırla ve özveriyle olguların nörofizyolojik incelemelerini yapan Nöroloji kliniği doktoru Sayın Dr. Hakan AKGÜN'e ve Nöroloji kliniği personeli Sayın Murat ERKOCA ve Sayın Tehlil BOSTAN'a; yetişmem ve ülkemize faydalı bir birey olmam için maddi ve manevi her türlü fedakarlıktan kaçınmadıkları için anneme ve babama ve burada adı geçmeyen, üzerimde emeği geçmiş olan herkese teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tbp.Kd.Ütğm. Onur AKIN

ÖZET

Obez Çocuklarda VEP ve BAEP Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hiperglisemisi, glukoz intoleransı veya diyabeti olmayan obez çocuklarda, VEP ve BAEP testleri ile subklinik düzeyde bir nörolojik disfonksiyon varlığı araştırıldı. Ayrıca elde edilen elektrofizyolojik parametrelerin vücut kitle indeksi, insülin direnci, açlık glukoz, açlık insülin ve kan lipid düzeyleri ile olan ilişkileri değerlendirildi. Çalışmaya 63 obez, 33 normal vücut ağırlığına sahip çocuk dahil edildi. Obezite grubunun %39'unda insülin direnci saptandı, kontrol grubunda ise insülin direnci varlığı saptanmadı. Vücut kitle indeksi ile insülin direnci indeksinde ve açlık insülin düzeyi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görüldü. Obez çocuklarda, VEP P100 dalgası latansının, BAEP IPL I-III ve IPL I-V değerlerinin anlamlı düzeyde uzun oldukları saptandı (sırasıyla $p=0.003$, 0.017 , 0.022). Obezler içinde ise insülin direnci olan ve olmayan grupları karşılaştırdık. BAEP IPL I-III ve IPL I-V ve P100 dalgasının latansının insülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan gruptan daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.026$, $p<0.001$). BAEP IPL I-III ve IPL I-V süreleri ile insülin direnci indeksi arasında (sırasıyla $r=0.240$, $p=0.018$ ve $r=0.243$, $p=0.017$) ve açlık insülin düzeyi arasında (sırasıyla $r=0.253$, $p=0.013$ ve $r=0.235$, $p=0.021$) anlamlı bir korelasyon izlendi. İnsülin direnci bulunan obez çocuklarda saptanılan bu bulgular, işitme ve görme yollarında subklinik düzeyde bir sinir etkilenmesinin göstergesi olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak, özellikle insülin direnci bulunan obez çocuklarda işitme ve görme fonksiyonlarındaki subklinik düzeyde etkilenmelerin erken dönemde saptanması açısından VEP ve BAEP incelemelerinin uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Obezite, çocuk, komplikasyon, VEP, BAEP.

Yazar Adı : Tbp.Kd.Ütğm. Onur AKIN

Danışman : Doç. Tbp. Kd. Alb. Bülent ÜNAY

SUMMARY

Assesment of VEP and BAEP Results in Obese Children

In this study, VEP and BAEP tests were performed in obese children, without hyperglycemia, glucose intolerance or diabetes to determine subclinical neurologic dysfunction. In addition, we evaluated the relationships between electrophysiological parameters and insulin resistance index, body mass index, fasting insulin serum levels, fasting glucose serum levels and serum lipid levels. Sixty three obese and 33 normal-weighted children were enrolled into the study. The rate of insulin resistance was %39 in the obesity group whereas; control group did not have insulin resistance. A significant correlation was found among insulin resistance index, fasting insulin serum levels and body mass index. In obese children, VEP P100 wave latency, BAEP IPL I-III and IPL I-V values were significantly increased ($p=0.003$, 0.017 , 0.022 respectively). We compared the groups with and without insulin resistance in obese children. BAEP IPL I-III and IPL I-V values and P100 wave latency were found to be longer in the group with insuline resistance ($p= 0.005$, $p=0.026$, $p<0.001$ respectively). A significant correlation was observed between BAEP IPL I-V, IPL I-III and insulin resistance index ($r= 0.240$, $p= 0.018$ and $r=0.243$, $p= 0.017$ respectively) and fasting insulin level ($r=0.253$, $p=0.013$ and $r=0.235$, $p=0.021$ respectively). These findings suggest that there may be a subclinical affect of insulin resistance on auditory and visual pathways. In conclusion, VEP and BAEP can be used to determine early subclinical deteriorations on auditory and visual functions of obese children with insulin resistance.

Keywords : Obesity, child, complication, VEP, BAEP.

Author : Tbp.Kd.Ütğm. Onur AKIN

Counselor : Doç. Tbp. Kd. Alb. Bülent ÜNAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
FORMÜLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBEZİTE.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Etiyolojiyi Etkileyen Faktörler	3
2.1.3. Sınıflandırma.....	5
2.1.3.1. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma.....	5
2.1.3.2. Yağ Dokusunun Dağılımına Göre Sınıflandırma	7
2.1.3.3. Anatomik Özelliklerine Göre Sınıflandırma	7
2.1.3.4. Obezitenin Derecesine Göre Sınıflandırma.....	7
2.1.4. Epidemiyoloji	8
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Obezite ve İnsülin Direnci	12
2.2. UYARILMIŞ POTANSİYELLER	17
2.2.1. Uyarılmış Potansiyellerin Klinik Kullanım Alanları	18
2.2.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri	18

2.2.2.1. İşitme yolu.....	18
2.2.2.2. BAEP Uygulanması	19
2.2.2.3. BAEP	21
2.3. GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER	22
2.3.1. Görme yolu	22
2.3.2. Çocuklarda VEP'in kullanım alanları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR.....	31
4.1. OBEZİTE GRUBU İLE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.2. OBEZİTE GRUBU İLE KONTROL GRUBUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	32
4.3. İNSÜLİN DİRENCİ BULUNAN OBEZİTE GRUBU, İNSÜLİN DİRENCİ BULUNMAYAN OBEZİTE GRUBU VE KONTROL GRUBUNUN, ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.4. İNSÜLİN DİRENCİ BULUNAN OBEZİTE GRUBU, İNSÜLİN DİRENCİ BULUNMAYAN OBEZİTE GRUBU VE KONTROL GRUBUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.5. OBEZİTE GRUBUNDAKİ DEĞİŞKENLERİN KORELASYON ANALİZİ.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	44
6.1. SONUÇLAR	44
6.2. ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	: Anabilimdalı
ATP	: Adenozin trifosfat
BAEP	: Brain auditory evoke potentials
Bkz	: Bakınız
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
EP	: Evoke Potentials
ERG	: Elektroretinografi
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HDL	: “High density lipoprotein”
HOMA	: “Homeostasis Model Assesment”
HOMA-IR	: HOMA İnsülin Direnç Skoru
IGF	: Insulin like growth factor
IL-6	: İnterlökin-6
IPL	: İnterpeak latans
K ⁺	: Potasyum
MEP	: Magnetic Stimulation of the Nervous System
Na ⁺	: Sodyum
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PR	: Patern Reversal
QUICKI	: “Quantitative insulin sensitivity check index”
SEP	: Somatosensory Evoked Potentials
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPSS	: “Statistical Package for the Social Sciences”
SS	: Standart Sapma
TNF- α	: Tümör Nekrosis Faktör-Alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VEP	: Visual Evoked Potentials
WHO	: World Health Organisation
cm	: Santimetre

dL	: Desilitre
kg	: Kilogram
L	: Litre
m	: Metre
m ²	: Metrekare
µm	: Mikrometre (Mikron)
µU	: Mikroünite
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
ms	: Milisaniye
mV	: Millivolt
µV	: Mikrovolt
p	: İstatistiksel anlamlılık sınırı
s	: Saniye
χ ²	: Ki-kare
%	: Yüzde
x	: Çarpı
/	: Bölü
>	: Büyüktür
≥	: Büyük-eşittir
<	: Küçüktür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa No:

2.1. İşitme yolunun şematik gösterimi.....	19
2.2. BAEP dalgalarının şematik görünüm ve anatomik lokalizasyonları	20
2.3. Görsel ileti yollarının şematik görünümü.....	23
3.1. Kontrol grubundaki bir olguda BAEP testinin yapılışı.....	28
3.2. Kontrol grubundaki bir olguda VEP testinin yapılışı	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Sekil

Sayfa No:

2.1. İnsülin direncine sekonder gelişen komplikasyonlar ve oluş mekanizmaları	15
4.1. Obezite grubu ile kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması	31
4.2. Obezite grubu ile kontrol grubunun elektrofizyolojik parametreleri açısından karşılaştırılması	32
4.3. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması	33
4.4. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun elektrofizyolojik parametreleri açısından karşılaştırılması	35
4.5. Obezite grubunda HOMA-IR, VKİ, açlık glukoz, açlık insülin, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ile elektrofizyolojik parametrelerin korelasyon analizi	35

FORMÜLLER DİZİNİ

<u>Formül</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Vücut kitle indeksi	10
2.2. İdeal vücut ağırlığı yüzdesi	11
2.3. Homeostasis model assesment insülin direnç indeksi.....	16

1. GİRİŞ

Obezite genellikle, sedanter yaşam koşulları ve dengesiz beslenme alışkanlıkları sonucu meydana gelen, enerji metabolizmasındaki dengesizliğe bağlı olarak oluşmaktadır. Alınan enerjinin, harcanılan enerjiden daha fazla olması sonucunda vücutta artmış yağ depolanması ile karakterizedir (1). Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi son yıllarda ülkemizde de, sadece erişkinlerde değil, çocuk ve ergen yaş gruplarında da önemli oranlarda artış göstermektedir (2, 3). Çocukluk çağı obezitesinin sıklığının artması ve başlangıç yaşının daha küçük yaşlara kayması sonucunda, obezitenin erişkinlerde görmeye alıştığımız kronik komplikasyonları, artık çocuk ve ergenlerde de görülmeye başlamıştır (4). Özellikle visseral dokularda artan yağ depolanması ve bu yağ dokusundan salınan çeşitli hormon ve sitokinler, insülin duyarlılığında azalmaya sebep olmaktadır (5). İnsülin duyarlılığı azaldıkça, bir başka deyişle insülin direnci geliştikçe normal glukoz homeostazisinin sağlanması için insülin sekresyonu artmakta ve insülin duyarlılığındaki bu azalma hiperinsülinemi ile kompanze edilmektedir (4). Artmış insülin direncinin ve buna bağlı metabolik bozuklukların etkisiyle obez çocuklarda zaman içinde glukoz tolerans bozukluğu, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişebildiği bilinmektedir (5). Yeni diyabet tanısı almış hastalarda dahi, yapılmış uyarılmış potansiyel testlerinde diyabet komplikasyonlarından olan nöropatinin erken bulgusu sayılabilecek bozulmalar tespit edilmiştir (6-8). Bu bilgiler, tip 2 diyabet gelişme riski olan obezite dönemindeki çocuklarda benzer bozuklukların başlayıp başlamadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Obez çocuklarda yapılan periferik sinir ileti çalışmalarında bozulmalar saptanmıştır (9, 10). Ancak diyabetli hastalarda bozulduğu gösterilmiş VEP ve BAEP testleri henüz obez çocuklarda çalışılmamıştır.

Beyinde ve periferik sinirlerde insülin reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (11, 12). Bu bulgular insülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinden ayrı olarak, normal sinir fonksiyonunun sağlanmasında da rolü olabileceğini düşündürmüştür. Obezite sadece erişkinlerde değil, çocuk ve ergenlerde de insülin direncine sebep olmaktadır (13-15). Bu nedenle, obezitenin erişkinde insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanan nöropati komplikasyonunun, obezitenin kardiyovasküler komplikasyonları gibi daha çocukluk döneminde yavaş yavaş, subklinik düzeyde başlayıp zaman içinde ilerliyor olabileceği düşünülmektedir.

Bu gerekçelerden yola çıkarak, glukoz intoleransı veya diyabeti olmayan ve görme veya işitme ile ilgili semptom veya bulguları bulunmayan obez çocuklarda, VEP ve BAEP incelemeleri yaparak elde edeceğimiz elektrofizyolojik parametreleri, obez olmayan sağlıklı çocuklardan oluşacak kontrol grubunun parametreleri ile karşılaştırmayı planladık. Bu çalışmayla elde edeceğimiz elektrofizyolojik parametrelerin insülin direnci, vücut kitle indeksi, trigliserit, kolesterol, HDL, açlık glukoz ve açlık insülin düzeyleri ile olan ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanım

Obezite, Latince “obesiteus” sözcüğünden türemiş olup, “yemekten dolayı” anlamındadır (16). Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle vücutta yağ dokusunun aşırı birikimi sonucu oluşur ve çocukluk çağıının sık görülen beslenme bozukluklarından birisidir (1, 17). Vücutta yağ birikimi, alınan ve harcanan enerji arasındaki pozitif bir denge sonucu meydana gelir. Bu pozitif denge, ya fazla enerji alınması ya da fazla enerjinin kullanılmasındaki bir bozukluk sonucu oluşur (18). Kronik bir hastalık olan obezitenin özellikle çocukluk döneminde erkenden tanınması, gerekli önlemlerin alınarak tedaviye başlanması, hem çocukluk döneminde hem de erişkin dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir (19, 20).

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Etiyolojiyi Etkileyen Faktörler

A) Yaş

Çocuklarda obezite açısından üç riskli dönem gösterilmiştir. İlk risk dönemi birinci yaştan ikinci altı aylık dönemi, ikinci risk dönemi 4-6 yaş arası, üçüncü risk dönemi ise pubertal dönemdir (21).

B) Genetik Faktörler

Son zamanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (22).

C) Çevresel Faktörler

Çocukluk çağında obezite gelişiminde anne-babanın beslenme tarzı, öğün sayısı, günlük fiziksel hareketlilik etkili olurken, okul çağı ve adolesan dönemde bireyin gününün büyük bir kısmını geçirdiği eğitim merkezindeki kantin ve yemekhanelerde sunulan besinlerin içerikleri ile uygulanan eğitim programları, önerilen fizik aktivitenin yeri etiyolojide etkili olmaktadır (22-24).

D) Davranışsal Faktörler

Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirleyebilir. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir. Ayrıca biberon ile beslenen çocuklarda, anneler şişede ne kadar yiyecek kaldığını görerek, biberonu bitirme konusunda çocuğunu teşvik edebilir. Fakat emzirerek beslemede, kontrol çocuktur (25). Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme), obezite sıklığının artışında bir risk faktörüdür (25).Günde üç ya da daha fazla beslenen ve öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir ya da iki kez düzensiz beslenen kişilerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (22). Hareketsizlik, obezite nedeni olarak gözlenirken, obezite de hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (26).

E) Psikolojik Faktörler

Anne, baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki problemler, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar bireyin ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluklarına neden olmaktadır (22, 27, 28).

2.1.3. Sınıflandırma

2.1.3.1. Etiyolojiye Göre Sınıflandırma

Altta yatan bir patoloji olmaksızın enerji fazlalığı ile ortaya çıkan obezite “ekzojen obezite” (basit obezite) olarak adlandırılır. Bu tip obezite, çocuk ve adolesanlarda görülen obezitenin yaklaşık %95’ini oluşturmaktadır. Endokrin, genetik veya diğer nedenlere bağlı olarak oluşan obeziteye ise “endojen obezite” (sekonder obezite) denir (29).

I. Ekzojen Obezite (Basit Obezite)

II. Endojen Obezite (Sekonder Obezite)

1-Genetik sendromlar

- Prader-Willi Sendromu
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Down Sendromu
- Cohen Sendromu
- Carpenter Sendromu
- Alström Sendromu
- Borseson-Forssmann Sendromu

- Lehmann Sendromu
- Beckwith-Wideman Sendromu

2-Endokrin nedenler

- Cushing Sendromu
- Hiperinsülinizm
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hipotiroidi
- Psödohipoparatiroidizm
- Hipogonadal sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu)

3-Hipotalamik bozukluklar

- Tümörler (kraniofaringioma)
- Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)
- Travma
- İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)
- Fröhlich Sendromu

4-İlaçlar

- Glukokortikoidler
- Trisiklik antidepresanlar
- Siproheptadin

- Antitiroid ilaçlar
- Fenotiazin, sodyum valproat
- Östrojen, progesteron
- Lityum

2.1.3.2. Yağ Dokusunun Dağılımına Göre Sınıflandırma

1. Abdominal tip obezite (santral): Yağ dokusu özellikle karın bölgesinde birikmiştir.
2. Jinekoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır (30).

2.1.3.3. Anatomik Özelliklerine Göre Sınıflandırma

1. Hipsellüler obezite: Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir ve çocukluk çağındaki obezite tipidir.
2. Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde, gebelikte başlayan obezite tipidir (30).

2.1.3.4. Obezitenin Derecesine Göre Sınıflandırma

1. Fazla Tartılı (overweight)
2. Obez
3. Morbid Obez

2.1.4. Epidemiyoloji

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir. Obezite sadece erişkinlerde değil çocuk ve ergen yaş gruplarında da, son yıllarda önemli oranlarda artış göstermiştir (2, 3, 31, 32). Amerika ve Avrupa'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 1990'lı yıllarda 1960'lı yıllara göre obezite sıklığında 1-4 yaş arasında %70, 6-11 yaş arasında %54, 12-17 yaş arasında ise %39 oranında artış olduğu gösterilmiştir. Amerika'da son yapılan araştırmalara göre, fazla tartılı çocuk prevalansı %21-24, obez çocuk prevalansı ise %16-18 olarak saptanmıştır (33). Avrupa'da bölgesel farklılıklar olmakla birlikte 5 yaş altında %4, 7-11 yaş arasında %23, 12-18 yaş grubunda ise %29'a varan obezite oranları bildirilmektedir (32). Bu veriler doğrultusunda günümüzde artık her 4 çocuktan >1'inin ya obez ya da aşırı kilolu olduğu düşünülmektedir (34).

Ülkemizde yapılan iki saha çalışmasında çocuklarda obezite prevalansı %9.1 ve %12.8 olarak bulunmuştur (35, 36). Cinaz ve ark. (37) 6-14 yaşları arasındaki 12.600 çocuğu içeren çalışmalarında obezite prevalansını %13.8 olarak bildirmişlerdir. Obezite sıklığı sosyoekonomik düzeye göre de değişim göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik durumdaki ailelerde ve çocuklarında, gelişmekte olan ülkelerde ise ekonomik düzeyi yüksek ailelerde obezitenin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (31, 32). Türkiye'de ise obezitenin özellikle şehirlerde yaşayan çocuklarda önemli bir sağlık sorunu olduğu belirtilmektedir (38).

2.1.5. Tanı

Obezite tanısı vücuttaki yağ dokusu miktarının arttığının gösterilmesi esasına dayanmaktadır (39). Vücut yağı direkt ve indirekt yöntemler ile ölçülebilmektedir.

Vücut yağının direkt olarak ölçümüne olanak sağlayan yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir. Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, emin, kolay tekrarlanabilen olması idealdir. Vucuttaki yağın direkt ölçümü aşağıdaki yöntemlerle yapılır.

a. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması:

Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Uygulanması çok zordur.

b. Toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması:

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

c. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi:

Potasyum vücut yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

d. Nötron aktivasyonu:

Nötron aktivasyon tekniğinde; ölçüm yapılacak kişiye hidrojen ölçümü için trityum enjekte edilmekte, sonra kişi gama radyasyonuna maruz bırakılmaktadır. Yansıyan karmaşık radyasyon spektrumu ölçülüp analiz edilerek kişinin yağ dokusu kitlesi saptanabilir.

e. Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması:

Biyoelektrik impedans analizi yönteminde; yağsız doku kitlesi ile yağ dokusunun elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir yöntemdir.

f. Bilgisayarlı tomografi:

Pahalı bir yöntemdir. Hasta oldukça fazla miktarda radyasyona maruz kalır.

g. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans tekniğinde, birey güçlü bir manyetik alana yerleştirilir ve radyo frekanslarına maruz bırakılır. Sinyal şiddeti incelenen dokulardaki su ve yağın derişim ve gevşeme özellikleri tarafından belirlenir.

h. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi:

Dual enerjili X ışını absorpsiyometri yöntemiyle, doğrusal olarak düşük enerjili X ışınlar kullanılarak tüm vücut taranır. İki gamma ışınının vücut dokuları tarafından tutulması sonucu vücut yağ dokusu, yağsız vücut dokusu ve toplam vücut kemik mineral düzeyi saptanabilmektedir.

Pratikte ise indirekt ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler antropometrik ölçümlere dayanmaktadır. Rölatif ağırlık (boya göre ağırlık), vücut kitle indeksi (VKİ) ve cilt kıvrım kalınlığı indirekt yöntemlerdir(39).

Vücut kitle indeksi (VKİ):

VKİ (*Quetelet* indeksi) tüm dünyada obezite tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. Aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır (Formül 2.1) (32, 39).

$$\text{Vücut kitle indeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{ağırlık (kg)}/\text{boy (m}^2\text{)} \quad (2.1)$$

VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre persentil eğrileri bulunmaktadır. Bu eğrilerde hasta 85 ve üzerinde ise fazla tartılı (overweight), 95 persentil ve üzerinde ise obez olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tarafından hazırlanan persentil

eğrileri kullanılmakta ise de bazı ülkeler kendi eğrilerini kullanmaktadır. Ülkemizde de 6-18 yaşları arasındaki çocuklarda VKİ normal değerleri ve persentil eğrileri Bundak ve ark.(40)'ının yaptığı çalışmada bildirilmiştir.

İdeal vücut ağırlığı yüzdesi

Obezite tanısında kullanılan bir diğer yöntem, ideal vücut ağırlığı yüzdesi ölçümüdür. WHO (World Health Organisation) 1995 yılında özellikle 10 yaş altı çocuklar için kullanılmasını önermiştir. Yaşın bilinmesinin gerekmemesi önemli bir avantajdır. Aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır (Formül 2.2) (32, 39).

$$\text{İdeal vücut ağırlığı yüzdesi (\%)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı}}{\text{İdeal ağırlık (kg)}} \times 100 \quad (2.2)$$

İdeal ağırlık olarak, çocuğun boy yaşına göre 50 persentile karşılık gelen ağırlık ifade edilmektedir. İdeal vücut ağırlığı yüzdesinin %90 ile %110 arasında olması beklenir. Bu değer %110-%120 arasında olması aşırı kiloluluğu, >%120 olması obeziteyi, > %140 olması ise morbid obeziteyi göstermektedir (39).

Bel Çevresi, Bel Çevresi/Kalça Çevresi Oranı:

Bunlar santral yağlanmayı gösteren indirekt ölçümlerdir. Santral yağlanma yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık riski, çocuklarda dislipidemi ve hiperinsülinemi ile korelasyon gösterir. Buna rağmen obezite için kabul edilmiş sınır değerleri hakkında fikir birliği yoktur (41-44).

Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü:

Obezitede fazla yağın önemli bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü bir tanı kriteridir. Ölçüm kaliperadı verilen özel geliştirilmiş aletlerle yapılır. Yaygın olarak triseps bölgesi kullanılır ve bunun için standart değerler ve tablolar geliştirilmiştir. Ölçüm hataları çok fazladır ve deneyimli kişilerce yapıldığında vücut yağlanması arasındaki korelasyon %70-80 civarındadır (37, 41, 44, 45).

2.1.6. Obezite ve İnsülin Direnci

İnsülin, primer olarak karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında metabolik etkiler gösteren bir anabolik hormondur (46). Karaciğer ve kasta glikojen sentezini, yağ dokusunda trigliserit sentezini ve depolanmasını artırmaktadır. Protein sentezini artırıp, proteolizi inhibe etmektedir. Ayrıca glukozun oksidasyonunu artırarak, adenozin trifosfat (ATP) sağlar. İnsülinin klasik metabolik etkilerinin yanında hemodinamik etkileri de bulunmaktadır. İnsülin endotel kökenli nitrik oksiti artırarak, periferik vazodilatasyona sebep olmakta ve bölgesel kan akımını artırmaktadır (47).

İnsülin direnci, insülin duyarlı dokuların hücresel düzeyde glukoz kullanımı için gereken insüline azalmış metabolik cevabı veya glukoz metabolizması için gereken insülin ihtiyacının normalin üzerinde artması olarak tanımlanmaktadır. Bazı fizyolojik (büyüme, ergenlik, hamilelik) ve patofizyolojik (obezite, tip 2 diyabet, stres, akut hastalık) durumlarda insülin direnci gelişmektedir. İnsülinin etkilerine karşı dokulardaki direnci kompanze etmek için pankreas insülin sekresyonunu artırmakta, bu da hiperinsülinemi ile sonuçlanmaktadır (48, 49).

Obezlerde insülin direnci oldukça sık görülmektedir. Obezlerde VKİ artışına paralel olarak periferik dokularda insülin duyarlı glukoz kullanımında azalma ve açlık insülin düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir. Obezite

sırasında gelişen insülin direncinden artan yağ dokusu hücrelerinden fazla miktarda salgılanan bazı hormon ve sitokinler ile serbest yağ asitleri suçlanmaktadır (50-52).

Obezite sırasında meydana gelen insülin direncinden başlıca, özellikle visseral yağ dokusundaki lipolitik aktivite sonucu portal dolaşıma salınan fazla miktardaki yağ asitleri ile yine artan yağ dokusundan salınan hormon ve sitokinler sorumlu tutulmaktadır (50, 52). Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin nasıl insülin metabolizmasını bozarak insülin direncine sebep olduğuna dair birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Randle ve ark. (29) oksidasyon için yağ asitleri ile glukoz arasında bir yarışma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kasta serbest yağ asidi oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradiyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Yakın zamanda ise, serbest yağ asitlerinin protein kinaz C izoformlarını stimüle ettikleri, bunun da insülinin hücresel düzeyde etkisini bozduğu ve glukoz transport aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun sonucunda iskelet kasına insülin aracılı glukoz transportunun bozulmasının, insülin direncine sebep olduğu düşünülmektedir (53-56).

Vücuttaki yağ dokusu miktarı arttıkça salınan leptin ve inflamatuvar sitokinlerin miktarı da artmaktadır. Bu hormon ve sitokinlerin insülin reseptör ve substratlarının fosforilasyonuna yol açarak insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. TNF- α , kas ve yağ dokusunda insülin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır (57-59). Rezistin insülin direncine yol açan ve obezite sırasında artan bir sitokin olarak bilinmektedir (58). Yağ dokusundan salınan antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen adiponektinin, obezlerde azaldığı ve bu azalmanın obezlerdeki insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). Artan PAI-1 ile insülin direnci arasında da bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (61). Sonuçta obezite sırasında meydana gelen insülin direncinden başlıca, artan yağ dokusundan salınan fazla miktardaki

serbest yağ asitleri, hormon ve sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle obezitenin ciddiyeti, yani vücut yağ oranı arttıkça insülin direnci daha sık görülmektedir ve komplikasyon riski artmaktadır.

A. İnsulin Direncine Sekonder Gelişen Komplikasyonlar

Obezite kardiyovasküler, endokrinolojik, metabolik, gastrointestinal, ortopedik, nörolojik, pulmoner, dermatolojik ve psikososyal birçok önemli komplikasyonlara sebep olmaktadır. Obezitenin ciddiyeti arttıkça, bu komplikasyonları da daha erken ve daha sık görülmektedir (62). Çocukluk çağı obezitesinin sıklığı kadar derecesinde artması ve başlangıç yaşının giderek daha küçük yaşlara kayması sonucunda obezitenin bir zamanlar sadece erişkinlerde görülen kronik komplikasyonları artık çocuk ve ergenlerde de görülmektedir (62). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar doğrultusunda, artık obezitenin özellikle kardiyovasküler, endokrinolojik ve metabolik komplikasyonlarının gelişimindeki ilk basamağın insülin direnci olduğuna inanılmaktadır (48, 50, 63). Ayrıca son yayınlarda, obez kişilerde subklinik düzeyde periferik bir duysal nöropati ve yine subklinik düzeyde bir glomerülopati bulunduğuna dair bulgular da saptanmıştır ve bu bulguların da insülin direnci ve hiperinsulinemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64, 65). İnsülin direncine sekonder gelişen komplikasyonlar ve oluş mekanizmaları Tablo 2.1’de özetlenmiştir. Çocuklardaki insülin direncinin en sık patolojik sebebinin çocukluk çağı obezitesi olması sebebiyle, erken dönemde ve geç dönemde birçok morbidite ve mortaliteye sebep olabilecek bu komplikasyonların önlenmesi için, aşırı ağırlıklı ve obez çocukların insülin direnci yönünden mutlaka taranmaları önerilmektedir (4).

Tablo 2.1. İnsülin direncine sekonder gelişen komplikasyonlar ve oluş mekanizmaları.

Komplikasyon	Oluş Mekanizması
Hiperinsülinemi	İnsülin üreten pankreas beta hücrelerinin, insülin direncini kompanze etmek için insülin sekresyonunu artırmaları (4, 66).
Glukoz intoleransı	İnsülin sekresyonundaki fonksiyonel defektler; insülin direnci sebebiyle visseral yağ dokusundaki artmış lipolitik aktivite sonucu, karaciğere ulaşan yüksek serbest yağ asiti konsantrasyonunun karaciğerden glukoz salınımını artırması (66, 67).
Hipertrigliseritemi	Visseral yağ dokusundaki artmış lipolitik aktivite sonucu, karaciğere ulaşan serbest yağ asiti miktarının artışı ve bunların hepatositlerde trigliserit sentezinde kullanılması (68-71).
Hepatosteatoz	Hepatositlerde trigliserit sentezinin ve apolipoprotein B100 yıkımının artması (71).
Steatohepatit	Karaciğere ulaşan serbest yağ asiti miktarının artışı ve bunların hepatotoksik etkisi (72).
Dislipidemi	İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sonucu, yağ ve lipoprotein metabolizmasında oluşan değişiklikler (68, 70, 73).
Endotelial Disfonksiyon	Endotelial nitrik oksit sentezinin ve/veya sekresyonunun azalması (48, 74).
Hipertansiyon	Sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, endotelial disfonksiyon, artan insülinin damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarması (48, 50, 75).
Ateroskleroz	İnsülin direncine sekonder oluşan endotelial disfonksiyon, inflamasyon, hipertansiyon, dislipidemi ve hipergliseminin endotelde sebep olduğu hasar, artan insülinin damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarması (51, 73, 76).
Kardiyomiyopati	Artan insülinin ventrikül hipertrofisine neden olması, endotelial disfonksiyon nedeni ile miyokardın kanlanmasının bozulması, serbest yağ asitlerinin kardiyotoksik etkisi, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve renal sodyum geri emiliminin artması sonucunda intravasküler volüm artışı (77, 78).
Hiperandrojenemi	Artan insülinin over kaynaklı androjen üretimini uyarması (79).

B. İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

Obez çocuklarda glukoz metabolizmasının ve insülin direncinin değerlendirilmesinde ilk basamak plazma glukoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesidir. Açlık insülin düzeyinin >15 µU/mL olması da hiperinsülinemi olarak yorumlanmaktadır (80).

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde *hyperinsulinemic euglycemic clamp* tekniği altın standart olarak kabul edilmektedir, fakat pratikte her hastaya yapılması zordur. Bu sebeple, insülin direncinin değerlendirilmesi için birçok basit açlık modelleri veya bir başka deyişle *homeostatik* modeller önerilmiştir. Bu önerilen modeller arasında, *Homeostasis model assesment* insülin direnç indeksi (HOMA-IR), açlık glukoz / insülin oranı ve *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) klinik çalışmalarda en çok kullanılan tekniklerdir (81, 82). Obez çocuk ve ergenlerde insülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA-IR'nin, diğer açlık modellerine göre daha güvenilir olduğu saptanmıştır (83). HOMA-IR değeri en az 10 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde saptanılan insülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak şu şekilde hesaplanmaktadır (Formül 2.3).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık insülin (}\mu\text{U/mL)} \times \text{Açlık glukoz (mmol/L)}}{22.5} \quad (2.3)$$

HOMA-IR değerinin artması insülin direnci lehinedir.¹ Genel olarak HOMA-IR değerinin 2.5'in üzerinde olması erişkinlerde insülin direnci olarak değerlendirilmekle birlikte, çocuklarda kullanılacak eşik değerler için bir fikir birliği bulunmamaktadır (66). Fizyolojik olarak puberte ile birlikte yağ oranının ve serbest yağ asitlerinin artışına bağlı olarak insüline direnç gelişmekte ve insülin düzeyi artmaktadır. Özellikle Tanner evre 3'de insülin direnci pik yapmaktadır. Bu yüzden ergenlik döneminde insülin direnci hesaplanırken farklı eşik değerlerinin kullanılması önerilmektedir (örneğin; HOMA-IR için >3.16) (82).

¹ Hesaplama yapılırken birimlere dikkat edilmeli, uygun dönüşümler yapılmalıdır (örneğin: 1 mmol/L = 18 mg/dL).

2.2. UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Dış bir uyaran verilmesi ile santral ve periferik sinir sisteminde ortaya çıkan elektriksel cevaplar uyarılmış potansiyeller (evoked potentials=EP) olarak tanımlanmıştır. Uyarılmış potansiyeller, uyarılabilen dokularda çeşitli uyarılarla ortaya çıkan, ekstrasellüler yapılardan türetilen elektriksel sinyaller olarak da tanımlanabilir. Bu potansiyellerin ölçülmesi insan sinir sisteminde normal veya patolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan zararsız bir yöntemdir (84, 85).

Son yıllarda radyodiagnostik tanı yöntemleri ile anatomik özellikler ortaya konulabilmekte, fakat santral ve periferik sinir sisteminin fonksiyonel anatomisini göstermede nöroradyoloji yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle EP gibi nörofizyolojik testlerin uyarılabilen sistemlerin fonksiyonel kapasitelerini göstermeleri önem kazanmaktadır (86). EP'de temel, sinir sisteminin uyarılması ile elde edilen aksiyon potansiyellerinin latans ve amplitüdlerinin değerlendirilmesine dayanır. Latans, stimulus verildikten sonra elde edilen dalga formunun milisaniye (msn) olarak uzaklığıdır. Amplitüd ise elde edilen dalganın iki uç noktası arasındaki mesafenin mikrovolt (uV) birimi ile ölçümüdür (87). Uyarının senkronizasyonu ve uyarılan elemanların sayısı cevabın amplitüdünde rol oynar. Uyarının iletilmesindeki bozukluklar, latans uzaması, amplitüd azalmasına yol açan gecikmeler ve desenkronizasyon defektleri ile ortaya çıkarlar.

EP işitme, görme ve somatosensoriyel fonksiyonları değerlendirmede kullanılmaktadır. Potansiyelleri kaydetmek için yüzeyel elektrodlar kullanılır. Test edilen sisteme göre kayıt, referans ve nötral elektrodlar yerleştirilir. Birçok kez tekrarlanan uyarılarla elde edilen elektriksel potansiyellerin ortalamaları bilgisayar yardımı ile alınıp amplifiye edilir ve ekrana yansıtılır. Ekranda elde edilen latans ve amplitüdü değerlendirilir. (85-89)

2.2.1. Uyarılmış Potansiyellerin Klinik Kullanım Alanları

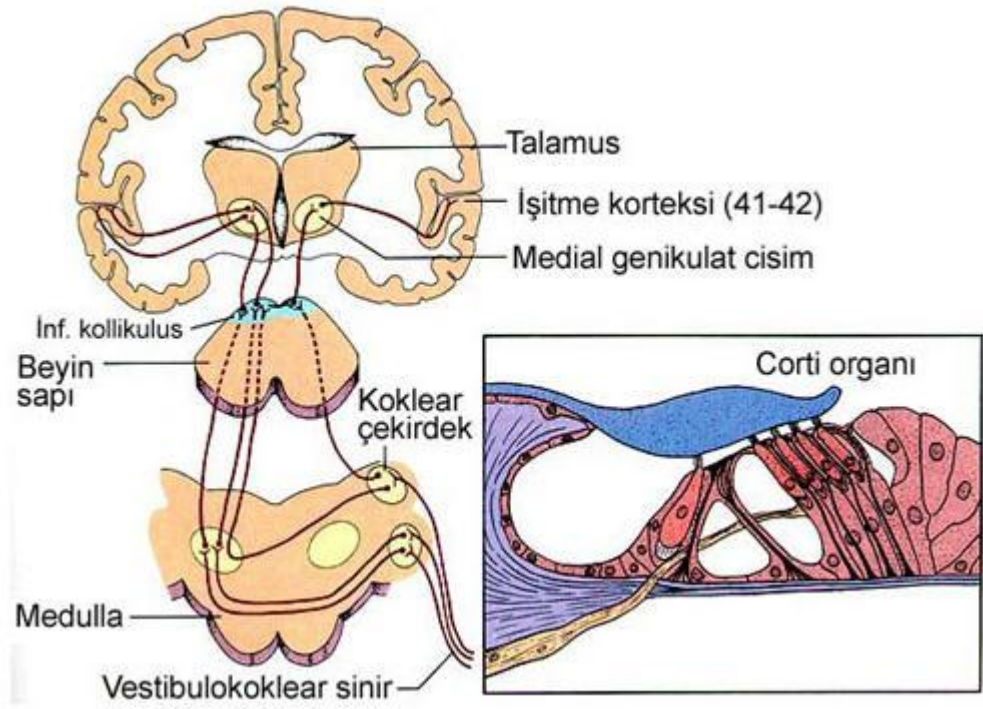
1. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (Brainstem Auditory Evoked Potentials=BAEP)
2. Görsel uyarılmış potansiyeller (Visual Evoked Potentials =VEP)
3. Duyusal uyarılmış potansiyelleri (Somatosensory Evoked Potentials =SEP)
4. Motor sistem uyarılmış potansiyelleri (Magnetic Stimulation of the Nervous System =MEP)

2.2.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri

BAEP davranışsal yöntemlere dayalı odyolojik testlerle değerlendirilemeyen küçük çocukların işitmelerinin saptanmasında ve beyin sapı duyma yollarının bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılır (90).

2.2.2.1. İşitme yolu

Kokleovestibüler aygıttan doğan iki sinir N. vestibularis (statikus) ve N. koklearis (akustikus) meatus akustikus internusda birleşerek N. Statoakustikus = N. vestibulokoklearis'i (8.sinir) oluşturur. 8.sinir pontoserebellar köşeden medulla oblongataya girer ve kendi çekirdeklerinde sonlanan bu çekirdeklerden çıkan lifler (çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan) lemniskus lateralis içinde talamusun korpus genikulatum mediale'sine, oradan da akustik radyasyon yolu ile temporal lobdaki işitme merkezine ulaşır (91).



Şekil 2.1. İşitme yolunun şematik gösterimi.

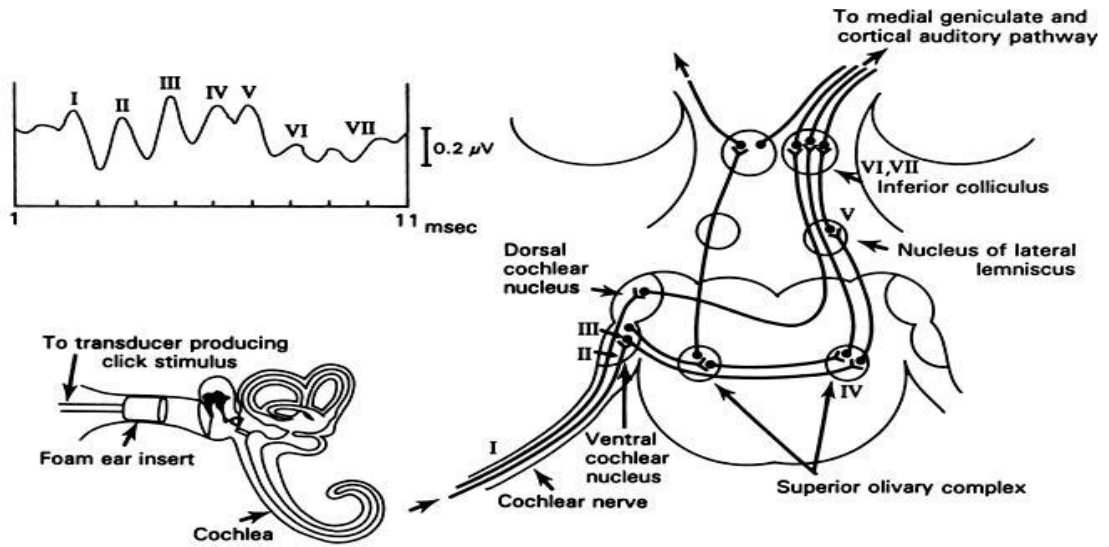
2.2.2.2. BAEP Uygulanması

Kulak memeleri veya mastoidler üzerine aktif, vertekse referans, altına nötral elektrod yerleştirilir. Kulağa kulaklıklar aracılığı ile çeşitli şiddetlerde (30-90 dB), klik şeklinde (10-30 klik/sn), ortalama 1000 uyarı gönderilir. Her kulak ayrı ayrı test edilir. Kulağa gönderilen klik şeklindeki uyarı elektriksel sinyale dönüşerek împuls şeklinde 8. sinir boyunca ilerler ve beyin sapına gelir. Buradan da işitme yolu boyunca devam ederek temporal loba ulaşır. Bu elektriksel sinyaller yanıt olarak BAEP dalgalarını oluştururlar. Verteks üzerine konulan elektrod aracılığı ile kaydedilen bu dalgaların ilk 10 milisaniye içinde elde edilen latans, şekil ve aralarındaki iletim zamanları (interpik latansları=IPL) periferik ve santral işitsel yolların test edilmesinde kullanılır (84, 87).

BAEP'de yedi dalga elde edilir (85)

- I. dalga** : Akustik sinirin distal kısmından,
- II. dalga** : Koklear nukleus ve proksimal akustik sinirden,
- III. dalga** : Superior oliver kompleksden,
- IV. dalga** : Lateral lemniskusdan (pons),
- V. dalga** : İnferior kollikulusdan (orta beyin),
- VI. dalga** : Medial genikulat nukleusdan (talamus),
- VII. dalga** : Akustik radyasyodan (talamokortikal yol) köken almaktadır.

VI. ve VII. dalgayı görmemek patolojik değildir.



Şekil 2.2. BAEP dalgalarının şematik görünüm ve anatomik lokalizasyonları

BAEP'de elde edilen anormal cevaplar

Beyinsapı isitsel yollarını etkileyen bir patolojik sürecin varlığında, lezyonun etkilediği düzeyden sonraki potansiyellerin latansının uzaması veya bu potansiyellerin kaybolması beklenir. Böyle bir anormalligi en çok yansıtan

parametre, dalgalar (pikler) arası latanslardır. Amplitüd degerleri çok degiskendir, genellikle kullanılmaz.

I.dalga latansı buşon, kulak zarı perforasyonu, orta kulakta sıvı veya enfeksiyon varlığında uzar (92).

I.dalgadan sonra III. dalgaya kadar çıkan anormallikler işitme siniri ve ponsa ait lezyonları akla getirir. Buna örnek akustik nörinomdur.

III. dalgadan sonra çıkan anormallikler ponsun üst kısmı ile orta beyin lezyonlarını düşündürür (93).

BAEP'de saptanan bozukluklar kesin tanı koydurmaz.

Yaşın beklenen latanslara etkisi vardır. Bir buçuk yaşın altında normal BAEP degerleri yaşa bağımlıdır. Prematür süt çocuğu ve yeni doganların beklenen BAEP latans degerleri haftalık olarak değışir. Eriskinlerde cinsiyetin de latanslar üzerine etkisi vardır. Bayanlarda I-V interpik latansı erkeklerden yaklaşık olarak 0.1 ms daha kısadır. Yaslı eriskinlerdeki I-V interpik latansları da genç erişkinlerden ortalama 0.1-0.15 ms daha uzundur (94).

2.2.2.3. BAEP

Kullanım Alanları

Beyin sapı tümörleri ve hidrosefalide işitme yoluna bası, invazyon veya iskemiye bağılı patoloji görülebilir. Nörodejeneratif ve metabolik hastalıklarda, metakromatik lökodistrofide, Krabbe, Gaucher, Leigh sendromunda BAEP bozuklukları görülür. Adrenolökodistrofi ve Wilson hastalığında I-V interpik latansı uzar ve V. dalga deformasyonları görülür (95).

Bakteriyel menenjitlerde literatürde % 10-40 arası nörosensoriyel işitme kaybı bildirilmektedir. Buradaki patoloji iç kulaktaki damarlarda vaskülit

sonucu koklear (periferik) işitme kaybı şeklindedir. Menenjitte nörolojik sekelle beraber santral işitme kaybı da görülebilir (96-99).

İşitme kaybının tipi BAEP ile ayırt edilebilir. Düşük şiddetlerden başlanarak 10-30-50-70-90 dB şiddetlerinde V.dalga latanslarından elde edilen eğriler normalleri ile karşılaştırılır. İletim tipi işitme kaybında normal eğriye paralel fakat daha geç latanslarda eğri ortaya çıkar. Nörosensoriyel işitme kaybında yüksek ses şiddetlerinde latans normal eğriye yaklaşırken, düşük ses şiddetlerinde cevap süresi gecikmekte, normal eğriden giderek uzaklaşmaktadır (87).

BAEP beyin ölümünün saptanmasında da kullanılır. Beyin ölümünde negatif cevap alınır. BAEP'in yanısıra klinik ve serebral kan akımı ölçümü ile beyin ölümü kararı verilir (84, 87).

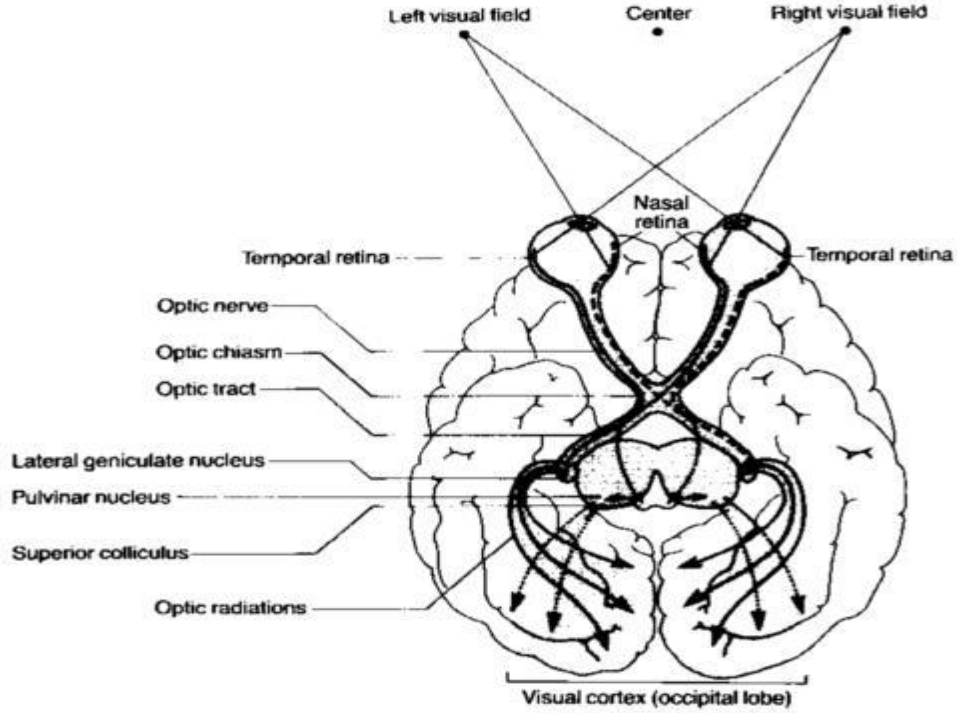
BAEP 8.sinir ve posterior fossa ameliyatlarında intraoperatif olarak kullanılmakta ve 8.sinir zedelemesi önlenmeye çalışılmaktadır (84, 87).

2.3. GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER

VEP optik sinirden başlamak üzere görme yollarının test edilmesini sağlar.

2.3.1. Görme yolu

Retinadaki ganglion hücrelerinin santral aksonları papillaya girince optik siniri yapar. N. optikus görme duyusunu taşıyan saf duyuşsal bir sinirdir. Optik kiyazmada nazal lifler çarpazlaşır, temporal lifler çarpazlaşmaz. Traktus optikus talamusun korpus genikulatum laterale'sine ulaşır. Buradan çıkan lifler paryetal ve temporal lob derinliğinden geçerek (optik radyasyo), oksipital lobdaki görme merkezine ulaşır (91).



Şekil 2.3. Görsel ileti yollarının şematik görünümü

VEP: VEP, görme yollarının gözden başlayarak beyine kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Esas olarak iki tür ışık uyarısı cinsi vardır: “Pattern reversal” (PR) ve “flaş” uyarı. Klinik araştırmalarda PR uyarı tercih edilir. PR uyarıda dama tahtası şeklinde, net sınırları olan siyah ve beyaz karelerden oluşan bir pattern kullanılır. Toplam luminans (aydınlanma) değişmeksizin karelerin renkleri ardı sıra değişir. Flaş VEP incelemesinde ise ani luminans değişiklikleri yaratan ışık uyarıları verilir. PRVEP flaş VEP’E göre daha üstündür. Flaş VEP, PR uyarıya fokus yapamayan bebek ve çocuklarda, demanslı yaşlılarda, komadaki hastalarda ve görme keskinliği bozuk olanlarda görme yolları hakkında genel bir fikir verebilir. Flaş VEP ile elde edilen bilgi kantitatiftten çok kalitatif önem taşır (86,87). Oksipital bölgeye aktif elektrod, alın bölgesine referans elektrod, vücudun diğer bir yerine nötral elektrod yerleştirilir. VEP göze uyarı verildikten sonra oksipital bölgeden elde edilen negatif-pozitif-negatif pikleri olan bir dalga cevabıdır. Dalganın pozitif komponenti P100 adını alır. VEP’de her göz ayrı ayrı test edilir. Her

göze yaklaşık 100 uyarı gönderilir ve ortalama cevap ekranda görülür. Elde edilen cevabın latans, amplitüd ve biçimi değerlendirilir (85, 87).

2.3.2. Çocuklarda VEP'in kullanım alanları (85)

1. Matürasyon takiplerinde,
2. Görme kaybı şüphesinde,
3. Demiyelinize ve dejeneratif hastalık tanısında,
4. Vizüel probleme yol açan lezyonun lokalizasyonuna yaklaşımda,
5. Fonksiyonel ve organik görme kayıplarının ayırımında,
6. Görme yollarını etkileyen patolojilerin monitorizasyonunda,
7. İntraoperatif olarak göz sinirinin monitorizasyonunda.

VEP'te en erken cevap 24.gestasyonel haftada oluşur. Özellikle prematürelerde ve erken postnatal dönemde olmak üzere ilk 6 ayda hızlı bir matürasyon gözlenir. Bu matürasyon 5-6 yaşa kadar devam eder (100, 101).

Konjenital katarakta retina, optik sinir ve santral görme yollarının fonksiyonlarının tesbiti için flaş uyarımlı VEP yapılabilir (101).

VEP ve elektroretinografinin (ERG) birlikte uygulanımı ile fonksiyon kaybının retinada mı, santral görme yollarında mı olduğu ayırt edilebilmektedir (102, 103).

Refraksiyon kusuru olan çocuklarda dalganın amplitüdü düşer ve latansı uzar (14).

Optik sinir hipoplazisi, atrofisi, optik sinir ve kıyazma lezyonlarında, periventriküler lökomalazi, kraniosinostozisde tanı ve izlemde VEP kullanılabilir.

Optik nöritte %90 oranda uzamış VEP cevabı elde edilir. Optik nörit çocuklarda genellikle multipl sklerozun bir komponenti olarak ortaya çıkar (104).

SSS dejeneratif hastalığı şüphesi olan çocukların takiplerinde testin bozulma göstermesi tanıyı destekleyicidir (105, 106).

Nörosifiliz, travmatik optik sinir lezyonları, lökodistrofiler, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği, pernisiyöz anemi, sarkoidoz, diabet, alkolizm, fenilketonüri, hipertiroidi, alzheimer hastalığı ve bazı ilaçlar (etambutol, deferoksamin, vigabatrin) VEP yanıtında bozulmaya neden olabilir.

Optik sistemi tutan tümörler ampplitüd düşüklüğü ve yanıt morfolojisinin bozulmasına yol açar. Latans gecikmesi genellikle fazla değildir. Direkt bası olmaksızın intrakranial basınç artışına bağlı papil ödeminde genellikle VEP anormalliği görülmez. Kiazmayı etkileyen pitüiter tümörler, kraniofaringiomalar temporal görme alanının uyarıldığı yarı alan çalışmalarında anormal yanıt ya da yanıt kaybına neden olur (107).

Görme sinirinin gecikmiş matürasyonunda seri yapılan testlerle normale gidiş saptanırken, retina veya optik sinire ait körlüklerde VEP cevabı hiçbir zaman alınamaz (108).

VEP anormallikleri lezyonun varlığı ve yerleşimi hakkında fikir verebilmekte, fakat tanıyı netleştirmede yeterli olmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Etik Kurulu'nun 16.06.2010 gün ve 1491-913-10/1539 sayılı onayı ile çalışmaya başlandı. Temmuz 2010 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında GATA ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı polikliniğine başvuran, 8 ile 18 yaşları arasındaki ve pubertal gelişim evresindeki çocuklardan, VKİ'leri 95 persentilin üzerinde saptanılarak obezite tanısı konulanlar çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubu obezite grubu olarak tanımlandı. Obezite grubu ayrıca insülin direnci varlığına göre, insülin direnci bulunan obezite grubu (grup 1) ve insülin direnci bulunmayan obezite grubu (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Polikliniğe başvuran aynı yaş grubu ve pubertal gelişim evresindeki, VKİ'leri 85 persentilin altında saptanan sağlıklı çocuklardan ise kontrol grubu oluşturuldu.

Obezite ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri sabah a iken, ayakkabılar çıkarıldıktan sonra sadece i çamaşırları varken ve boş mesane ile yapıldı. Boy  l m  için stadiometer, ağırlık ölçümü için ise taşınabilir, dijital bir baskül kullanıldı. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı. Boy ve vücut ağırlığı ölçüm sonuçları ile Formül 2.1'de gösterildiği gibi, olguların VKİ'leri hesaplandı. Cinsiyet ve yaşa göre CDC tarafından hazırlanan persentil eğrileri kullanılarak VKİ persentilleri ve standart deviyasyon sapma değerleri elde edildi.

Çalışma grubuna 76 obez ocuk alınırken, normal vücut ağırlığına sahip 41 ocuk ile de kontrol grubu oluşturuldu. Bu ocuklarda aşağıdaki incelemeler yapıldı:

 yk : Olguların özgeçmişinde perinatal asfiksi, tedavi edilmeyi gerektirmiş neonatal hiperbilirubinemi ve geçirilmiş SSS enfeksiyonu olmamasına dikkat edildi.. Görme ve işitme fonksiyonlarını ve bu

fonksiyonlara ait nörolojik yolları etkileyebilecek sistemik bir rahatsızlıklarının veya ailesel hastalıklarının öykülerinin bulunup bulunmadığı sorgulandı.

Fizik Muayene: Olgularda sistemik muayene ile birlikte, işitme ve görme değerlendirmeleri ve göz dibi muayeneleri yapıldı. Ayrıca fizik muayene ile Tanner puberte skorlaması kullanılarak, olguların puberte durumları değerlendirildi.

Biyokimyasal Ölçümler:

Obezite ve kontrol grubundan, en az 12 saatlik açlık sonrası kan glukozu, insülin, trigliserit, HDL ve kolesterol düzeylerinin tespiti için örnek alındı. Kan örnekleri düz tüplere (*Vacutier® greiner bio-one*, Avusturya) alındı. Örnekler GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD'de bekletilmeden çalışıldı. Açlık kan glukozu, trigliserit, kolesterol ve HDL düzeyleri ölçümü için *Olympus AU 2700* cihazı kullanıldı. İnsülin düzeyi ise *Roche Modular Analytics E-170* immunoassay analizöründe (*Roche Diagnostics*, Amerika Birleşik Devletleri) elektrokemülüminesans yöntemi ile ölçüldü. Açlık kan glukoz ve insülin düzeylerine göre, uygun birim dönüşümleri yapılarak HOMA-IR hesaplandı (Bkz. Formül 2.3). Hesaplanan değer 4'ün üzerinde ise insülin direncinin bulunduğu kabul edildi.

Tüm olguların öykü ve fizik muayeneleri ile biyokimyasal ölçüm sonuçları aynı kişi tarafından değerlendirildi. Olgulardan nörolojik semptomları ve bulguları olanlar, devamlı bir ilaç kullananlar, dış kulak yolu ve orta kulak patolojisi bulunan olgular, nörolojik, endokrinolojik, hematolojik veya görme ve işitme bozukluğuna sebep olabilecek diğer sistemleri ilgilendiren bir hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca Tanner puberte skorlamasına göre prepubertal olarak değerlendirilenler ile diyabetes mellitus tanısı almış olanlar ve demir eksikliği anemisi saptanan olgular da çalışmaya dahil edilmedi.

Tespit edilen çalışma süresi içerisinde polikliniğe başvuran obez ve normal vücut ağırlığına sahip çocukların bu incelemeleri sonucunda, uygun

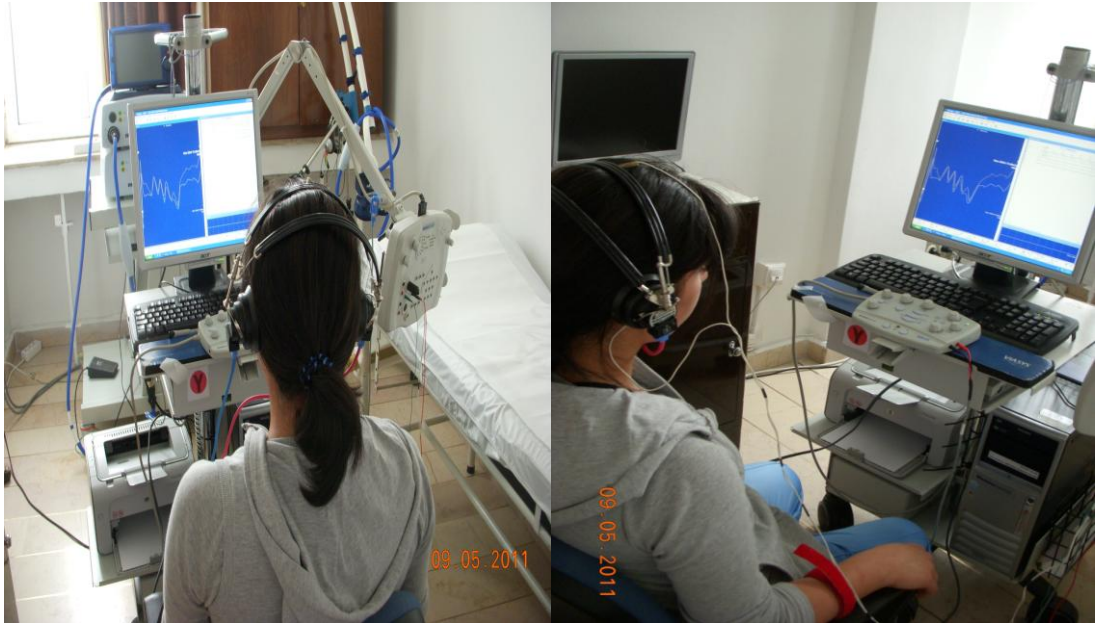
oldukları değerlendirilen obezite grubundan 63, kontrol grubundan ise 33 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgularda, ailelerinden onam belgesi alınarak uyarılmış potansiyeller incelemeleri yapıldı.

Uyarılmış Potansiyellerin Ölçümü:

Bütün olguların uyarılmış potansiyellerinin kaydında Medelek Synergic MEB-5304 K.04 cihazı kullanıldı.

BAEP Yapılışı:

Aktif elektrodlar kulak arkalarına, referans elektrod vertexe ve nötral elektrod alın bölgesine yerleştirildi. Uyarı her kulağa kulaklık vasıtasıyla sırayla verildi. Bir kulak uyarılırken diğer kulak beyaz sesle maskelendi. Stimulus 90 dB ve 70 dB şiddetinde, 15 Hz frekansta, analiz süresi 10 msn olarak seçildi. Her test için 1000-2000 klik stimulus kullanıldı. Elde edilen potansiyeller sistemin monitöründe dalga formu şeklinde ortaya çıkarılarak, oluşan paternin I., II., III., IV., V. dalgaları kursörle işaretlenerek değerlendirildi ve absolut-IPL'lar hesaplandı.



Şekil 3.1. Kontrol grubundaki bir olguda BAEP testinin yapılışı.

VEP Yapılışı:

Aktif elektrodlar oksipital bölgeye, referans elektrodlar kulak arkalarına ve nötral elektrod alın bölgesine yerleştirildi. Görsel uyarı monitör yardımıyla her göze sırayla verildi. Patern reversal yöntemi ile test uygulandı. Net sınırları olan siyah ve beyaz karelerden oluşan bir pattern kullanıldı, karelerin renkleri ardı sıra değiştirildi. Sistemin monitöründe görülen dalgaların P100 latansları ve amplitüdü ölçülerek kaydedildi.



Şekil 3.2. Kontrol grubundaki bir olguda VEP testinin yapılışı.

Obezite grubu ile kontrol grubu demografik, antropometrik, biyokimyasal özellikleri ve VEP ve BAEP testleri ile sağ ve soldan elde edilen elektrofizyolojik parametrelerin ortalamaları açısından karşılaştırıldı. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu arasında demografik, antropometrik, biyokimyasal özellikleri ve elektrofizyolojik parametreleri açısından çoklu grup karşılaştırması yapıldı. Anlamlı çıkan sonuçların hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması için, gruplar arasında ileri ikili karşılaştırmalar yapıldı. Obezite grubunda, elde edilen elektrofizyolojik parametrelerin HOMA-

IR, VKİ, açlık glukoz, açlık insülin, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ile olan ilişkileri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0* paket programı ile bilgisayara işlenmiş ve analiz edilmiştir. Uyarılmış potansiyel testlerinin sağ ve soldan alınan sonuçlarının ortalamaları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kesikli değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) değerleri kullanıldı. Obezite ve kontrol grubundaki kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *student t* testi ve *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubundaki sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırılmasında *One Way Anova* ve *Kruskal Wallis* varyans analizleri, anlamlı çıkan sonuçların ileri ikili grup karşılaştırılmasında *Tukey Post Hoc* testi ve *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki *Pearson* ve *Spearman's* korelasyon analizleriyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. OBEZİTE GRUBU İLE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Obezite grubu ile kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Obezite grubu ile kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması.

	Obezite grubu (n=63)	Kontrol grubu (n=33)	p
Vücut ağırlığı (kg) **	72.36 ± 19.03	41.12 ± 15,6	< 0.0001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) **	29.84 ± 4.34	18.91 ± 2.96	< 0.0001
Vücut kitle indeksi Standart deviasyon değeri**	2.10 ± 0.33	0.23 ± 0.34	< 0.0001
Açlık insülin (µU/mL) **	15.9 ± 10.34	8.3 ± 4.39	< 0.0001
HOMA – IR**	3.66 ± 2.56	1.84 ± 0.99	< 0.0001
HOMA – IR** >4/ HOMA – IR** <4 *	25/38	0/33	< 0.0001
Cinsiyet (kız/erkek) *	35/28	19/14	0.85
Takvim yaş (yıl)**	12.42 ± 2.26	11.5 ± 1.75	0.074
Açlık glukoz (mg/dL) **	92.28 ± 8.23	88.87 ± 7.02	0.046
Trigliserit (mg/dL) **	125.23 ± 50.34	97.57 ± 44.21	0.009
Kolesterol (mg/dL) **	165.34 ± 34.28	159.18±29.05	0.38
HDL (mg/dL) **	43.53 ± 7.64	52.48 ± 9.13	< 0.0001

*: Değerler sayı olarak verilmiştir.

** : Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Obezite grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve takvim yaşı ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu. Açlık glukoz düzeyi, trigliserit düzeyi, vücut ağırlığı, VKİ, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri ortalamaları açısından obezite grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.009$, diğerleri için $p<0.001$). Çalışmaya dahil edilen 63 obez çocuğun 25'inde (%39) insülin direnci saptandı. Kontrol grubunda ise insülin direnci varlığı saptanmadı. VKİ ile açlık insülin düzeyi ($r= 0.623$, $p= 0.001$) ve HOMA-IR değeri ($r= 0.597$, $p= 0.001$) arasında anlamlı pozitif bir korelasyonun olduğu saptandı.

4.2. OBEZİTE GRUBU İLE KONTROL GRUBUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.2. Obezite grubu ile kontrol grubunun elektrofizyolojik parametreleri açısından karşılaştırılması.

Parametre	Obezite grubu (n=63) (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol grubu (n=33) (ortalama $\pm$ SS)	p
VEP P100 Dalga Amplitüdü (mV)	10.32 $\pm$ 5.52	11.77 $\pm$ 4.87	0.206
VEP P100 Dalga Latansı (m/s)	107.56 $\pm$ 4.73	104.6 $\pm$ 4.27	0.003
BAEP Dalga I (m/s)	1.70 $\pm$ 0.18	1.67 $\pm$ 0.13	0.584
BAEP Dalga III (m/s)	3.73 $\pm$ 0.20	3.71 $\pm$ 0.21	0.929
BAEP Dalga V (m/s)	5.56 $\pm$ 0.26	5.60 $\pm$ 0.25	0.204
BAEP IPL I-III (m/s)	2.12 $\pm$ 0.17	2.01 $\pm$ 0.13	0.017
BAEP IPL III-V (m/s)	1.91 $\pm$ 0.17	1.85 $\pm$ 0.15	0.059
BAEP IPL I-V (m/s)	3.99 $\pm$ 0.22	3.91 $\pm$ 0.17	0.022

Obezite grubunda VEP testinde P100 latans süresi, BAEP testinde ise IPL I-III ile IPL I-V süresinin kontrol grubundan daha uzun ve bunun anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.003$, 0.017 , 0.022). Tablo 4.2'deki diğer elektrofizyolojik parametreler açısından ise obezite ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.3. İNSÜLİN DİRENCİ BULUNAN OBEZİTE GRUBU, İNSÜLİN DİRENCİ BULUNMAYAN OBEZİTE GRUBU VE KONTROL GRUBUNUN, ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

İnsülin direnci bulunan obezite grubu (Grup 1), insülin direnci bulunmayan obezite grubu (Grup 2) ve kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması.

	Obezite Grubu (n=65)		Kontrol grubu (n=33)	p
	Grup1 İnsülin Direnci(+) (n=25)	Grup2 İnsülin Direnci(-) (n=38)		
Vücut ağırlığı (kg) **	81.23±22.13	66.33±12.9	41.12 ± 15,6	<0.0001 †‡§
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) **	32.3 ± 4.93	28.19 ± 2.82	18.91 ± 2.96	<0.0001 †‡§
Vücut kitle indeksi Standart deviasyon değeri**	2.20 ± 0.30	2.03±0.33	0.23 ± 0.34	<0.0001 †‡
Açlık insülin (µU/mL) **	23.28 ±12.74	10.97 ± 3.37	8.3 ± 4.39	<0.0001 †§
HOMA – IR**	5.46 ± 3.11	2.43±0.8	1.84 ± 0.99	<0.0001 †§
Cinsiyet (kız/erkek) *	10/16	26/14	19/14	0.79
Takvim yaş (yıl)**	12.78±1.76	12.17±2.46	11.5 ± 1.75	0,11
Açlık glukoz (mg/dL) **	96.19 ± 7.88	89.33 ± 7.37	88.87 ± 7.02	0.001 †§
Trigliserit (mg/dL) **	138.42±52.06	119.07±45.99	97.57 ±44.21	0.001 †
Kolesterol (mg/dL) **	161.07±35.85	167.92±33.61	159.18±29.05	0.379
HDL (mg/dL) **	41.57±6.29	44.87±8.21	52.48 ± 9.13	<0.0001 †‡

* : Değerler sayı olarak verilmiştir.

† : Grup 1 ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark.

** : Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

‡ : Grup 2 ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark.

§ : Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark.

Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve takvim yaşı ortalamaları açısından fark yoktu. Vücut ağırlığı, VKİ, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve açlık glukoz düzeyi, trigliserit düzeyi ve HDL düzeyi ortalamaları açısından ise, bu üç grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.001$).

Grup 1'in açlık insülin düzeyi, açlık glukoz düzeyi ve HOMA-IR değeri ortalamaları hem grup 2'den, hem de kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0.001$).

Grup 2 ve kontrol grubu arasında açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Grup 1 ve Grup 2'nin hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile arasında VKİ ve vücut ağırlığı ortalamaları açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Vücut kitle indeksi standart deviasyon değeri ortalamaları açısından ise Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark yoktu.

Trigliserit düzeyleri ortalaması Grup 1'de kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde fazla iken ($p=0.001$). Grup 1 ile Grup 2 arasından anlamlı fark bulunamadı. HDL kolesterol düzeyleri hem Grup 1'de, hem Grup 2'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Kolesterol düzeyleri ortalaması açısından her üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı

4.4. İNSÜLİN DİRENCİ BULUNAN OBEZİTE GRUBU, İNSÜLİN DİRENCİ BULUNMAYAN OBEZİTE GRUBU VE KONTROL GRUBUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun elektrofizyolojik parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.4'de verilmiştir. Grup 1, grup 2 ve kontrol

grubu arasında görsel VEP testinin P100 amplitüdü, BAEP testi 5. dalga latansı ile IPL III-V ortalama değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. VEP testi P100 dalgası latansı, BAEP testi 1. dalga, 3. dalga latans değerleri, IPL I-III ile IPL I-V değerlerinin ortalamaları açısından 3 grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun elektrofizyolojik parametreleri açısından karşılaştırılması.

Parametre	Obezite Grubu (n=65)		Kontrol grubu (n=33)	p
	Grup 1 İnsülin direnci(+) (n=25)	Grup2 İnsülin Direnci(-) (n=40)		
VEP	9.16±3.35	10.9 ±6.4	11.77 ± 4.87	0.49
P100 Dalga Amplitüdü (mV)	4.59			
VEP	109.65±4.59	106.19 ± 4.25	104.6 ± 4.27	<0.001 ^{†§}
P100 Dalga Latansı (m/s)	4.59			
BAEP Dalga I (m/s)	1.78± 0.22	1.65 ± 0.18	1.67 ± 0.13	0.049 [§]
BAEP Dalga III (m/s)	3.82 ± 0.20	3.67 ± 0.22	3.71 ± 0.21	0.04 [§]
BAEP Dalga V (m/s)	5.60 ± 0.29	5.49 ± 0.24	5.61 ± 0.25	0.445
BAEP IPL I-III (m/s)	2.17 ± 0.14	2.08 ± 0.18	2.02 ± 0.12	0.005 [†]
BAEP IPL III-V (m/s)	1.93 ± 0.21	1.90 ± 0.14	1.85 ± 0.15	0.164
BAEP IPL I-V (m/s)	4.02 ± 0.24	3.97 ± 0.19	3.88 ± 0.18	0.026 [†]

* : Değerler sayı olarak verilmiştir.

† : Grup 1 ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark.

** : Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

‡ : Grup 2 ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark.

§ : Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark.

Grup 1'in VEP P100 dalgası latansı, kontrol grubundan ve Grup 2'den daha uzundu ve bunun anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p< 0.001$, $p=0.008$). P100 dalgası amplitüdü açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

BAEP 1. dalga ve 3. dalga latans değerleri ortalaması açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı derecede fark bulunurken(sırasıyla $p= 0.049$, $p=0.04$), kontrol grubu ile arasında fark bulunmadı. BAEP IPL I-III değerleri ortalaması ve BAEP IPL I-V değerleri ortalaması ise Grup 1 ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklı bulundu (sırasıyla $p= 0.005$, $p=0,026$).

4.5. OBEZİTE GRUBUNDAKİ DEĞİŞKENLERİN KORELASYON ANALİZİ

Obezite grubunda HOMA-IR, VKİ, açlık glukoz ve açlık insülin düzeyleri ile elektrofizyolojik parametrelerin anlamlı bir ilişkisinin olup olmadığı araştırıldı. Sonuçlar Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Obezite grubunda HOMA-IR, VKİ, açlık glukoz, açlık insülin, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ile elektrofizyolojik parametrelerin korelasyon analizi

		HOMA-IR	VKİ	Açlık glukoz	Açlık insülin	Trigliserit	Kolesterol
VEP	r*	--- 0.186	— 0.154	0.153	— 0.172	---0.97	0.132
P100 Dalga Amplitüdü (mV)	p	0.067	0.134	0.132	0.09	0.343	0.197
VEP	r	0.165	0.179	0.340	0.178	0.024	0.88
P100 Dalga Latansı(m/s)	p	0.105	0.181	0.001	0.139	0.811	0.387
BAEP	r	0.210	0.251	0.095	0.227	---0.45	---0.23
Dalga I (m/s)	p	0.040	0.015	0.355	0.026	0.661	0.823
BAEP DalgaIII(m/s)	r	0.212	0.103	0.158	0.207	0.46	0.006
	p	0.062	0.319	0.119	0.610	0.656	0.95
BAEP	r	0.181	---0.28	0.158	0.164	---0.31	---0.111
DalgaV(m/s)	p	0.075	0.790	0.121	0.106	0.764	0.279
BAEP	r	0.240	0.318	0.83	0.253	0.137	0.03
IPL I-III (m/s)	p	0.018	0.02	0.415	0.013	0.180	0.768
BAEP	r	0.196	0.211	0.197	0.180	0.108	0.015
IPL III-V (m/s)	p	0.053	0.039	0.052	0.077	0.290	0.082
BAEP	r	0.243	0.205	0.145	0.235	0.122	---0.31
IPL I-V (m/s)	p	0.017	0.048	0.153	0.021	0.233	0.764

BAEP testi IPL I-III ile IPL I-V değerleri ile HOMA-IR (sırasıyla $r=0.240$, $p=0.018$ ve $r=0.243$, $p=0.017$), açlık insülin düzeyi (sırasıyla $r=0.253$, $p=0.013$ ve $r=0.235$, $p=0.021$) ve VKİ (sırasıyla $r=0.318$, $p=0.02$ ve $r=0.253$, $p=0.013$) arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı. Bir başka deyişle HOMA-IR, açlık insülin düzeyi ve VKİ arttıkça IPL I- III ile IPL I-V değerlerinde de artış olduğu gözlemlendi. BAEP 1. dalga latansı da HOMA-IR ($r=0.210$, $p=0.040$), açlık insülin düzeyi ($r=0.227$, $p=0.026$) ve VKİ ($r=0.251$, $p=0.015$) ile pozitif bir korelasyon içindeydi. Bir başka deyişle HOMA-IR, açlık insülin düzeyi ve VKİ arttıkça BAEP 1. dalga latansının da arttığı görüldü. VKİ

arttıkça BAEP IPL III-V süresinin de arttığı görüldü. Bir başka deyişle BAEP IPL III-V ve VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

VEP testi P100 dalgası latansı ile ise açlık glukoz düzeyleri ($r= 0.340$, $p= 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir korelasyon saptandı. Bir başka deyişle açlık kan glukozu düzeyi arttıkça P100 dalga latansı da artmaktaydı.

5. TARTIŞMA

Obezite kardiyovasküler, endokrinolojik, metabolik, gastrointestinal, ortopedik, nörolojik, pulmoner, dermatolojik ve psikososyal birçok önemli komplikasyona sebep olmaktadır. Obezitenin ciddiyeti arttıkça, bu komplikasyonları da daha erken ve daha sık görülmektedir(62) Son dönemlerde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar doğrultusunda, artık obezitenin başta tip 2 diyabet olmak üzere endokrinolojik, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlarının gelişimindeki ilk basamağın insülin direnci olduğuna inanılmaktadır ve insülin direnci obezler arasında oldukça sık görülmektedir (13-15, 48, 66). Manios ve ark. (109) insülin direnci sıklığını normal vücut ağırlığına sahip çocuklarda %2.9, fazla tartılı (overweight) çocuklarda %10.5 ve obez çocuklarda %31 olarak saptamışlardır. Lee ve ark. (110) 1802 ergende yaptıkları çalışmada insülin direnci sıklığını, normal vücut ağırlığına sahip olanlarda %3.1, fazla tartılılarda %15 ve obezlerde %52.1 olarak saptamışlardır. Ülkemizde Atabek ve ark. (111), 148 obez çocuk ve ergende yaptıkları çalışmalarında insülin direnci sıklığını %37.1 olarak saptamışlardır. Taşçılar ve ark. ise 208 obez çocuğu değerlendirdikleri çalışmada insülin direnci sıklığını %43.7 olarak bulmuşlardır (112). İlgili çalışmalarda alınan HOMA-IR eşik değerlerinin ve çocukların pubertal gelişim evrelerinin farklı olması, insülin direnci sıklığı ile ilgili bu değişik sonuçlara sebep olmuş olabilir. Çalışmamızdaki 63 obez çocuğun 25'inde (%39) insülin direnci mevcuttu. Vücut kitle indeksi normal sınırlarda olan çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise insülin direnci saptanmadı.

Owens ve ark. 86 obez çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada manyetik rezonans ile saptanan yağ dokusu miktarı ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (113). Abbasi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise insülin direnci ile trigliserit ve kolesterol düzeylerinin yüksekliği ve HDL düzeyi

düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (114). Çalışmamızda da obezite grubu ile kontrol grubu arasında trigliserit düzeyi, HDL düzeyi ve VKİ açısından anlamlı fark bulundu. Bu bulgularımız vücuttaki yağ dokusu miktarının artışı ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi literatür bilgileri ile uyumlu olarak ortaya koymaktadır (15, 51, 113-116). İnsülin direnci ve hipergliseminin ilerleyen dönemde glukoz intoleransına, tip 2 diyabete, insülin direnci ve glukotoksisite ile ilişkili olduğu düşünülen daha başka birçok komplikasyona sebep olabileceği bilinmektedir (50, 60). Bulgularımız, insülin direnci bulunan obezlerde açlık glukoz düzeylerinin, normal sınırlarda olsa bile, insülin direnci bulunmayan obezlerden ve obez olmayanlardan anlamlı düzeyde daha yüksek seyrettiğini de göstermektedir. Bu sürecin çocukluk yaş grubunda başlaması komplikasyonların daha erken ve daha ciddi düzeyde karşımıza çıkmasına sebep olması muhtemeldir.

VEP sonuçları, maküla, retina, optik sinir başta olmak üzere görme yollarındaki herhangi bir lezyondan etkilenebilir. Diyabetli hastalarda da retinopati, optik nöropati ve santral sinir sistemi etkilenmesi gibi komplikasyonların sık görüldüğü bilinmektedir (117-123). VEP çalışmaları, bu komplikasyonların ortaya konulabileceği düşünülerek hem tip 1 hem tip 2 diyabetli hastalarda yapılmıştır. Klinik bulgular taşımayan ve göz muayenesinde retinopati saptanmamış tip 1 ve tip 2 diyabetli yetişkin olgularda VEP P100 dalga amplitüdünde düşme ve latansında uzama saptanmıştır (124, 125). Gregori ve ark. (117) yetişkin tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda VEP sonuçlarını kontrol grubu ile karşılaştırmışlar tip 2 diyabetli hastalarda kontrol grubuna kıyasla P100 dalga latansında anlamlı uzama gözlemlemişlerdir. Elia ve ark.(126) 44 tip 1 diyabetli çocuk hasta ile 33 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada diyabetli hastalarda P100 dalga latansının anlamlı düzeyde uzun olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda obezite ve kontrol grubunun elektrofizyolojik parametrelerini karşılaştırdığımızda, VEP P100 dalga latansında kontrol grubuna göre uzama saptanırken, obez grup içerisinde ise insülin direnci olan Grup 1 ile insülin direnci olmayan Grup 2 arasında yapılan karşılaştırmada da P100 dalga latansının Grup 1’de uzamış olduğu görüldü. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli

hastalardan elde edilen sonuçlar ve bizim bulgularımız latans uzamasında insülin direnci ve glukotoksisitenin etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Verrotti ve ark (127) yaşları 10 ile 17 arasında değişen henüz yeni tip 1 diyabet tanısı almış 30 hasta ile 30 sağlıklı çocuğu karşılaştırdıkları çalışmada, diyabetli hastalarda P100 latansının anlamlı düzeyde uzadığını saptamışlardır. Ancak P100 amplitüdü açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. Yetişkin tip 1 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada da hastalığın tanısından itibaren 6 aydan daha az süre geçmiş hastaların P100 dalga latansının uzamış, amplitüdünün normal olduğu görülmüştür (6). Bu sonuçlar, VEP'in P100 dalga latansının, diyabetik retinopatinin ve görme yolları ile ilgili diğer diyabet komplikasyonlarının erken saptanmasında fayda sağlayabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da P100 dalga amplitüdü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum, nörolojik patolojilerde latansın, amplitüdden daha erken etkilendiğini düşündürmektedir. Literatürde amplitüdün latans kadar güvenilir olmadığı, kişisel özelliklerden daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (126).

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılmış çalışmalarda elde edilen P100 dalgası latans sonuçları ve çalışmamızda Grup 1'de elde edilen P100 dalgası latans sonuçlarının Grup 2'den ve kontrol grubundan uzun bulunması patogeneizde insülin direncinin rolü olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde, retinada insülin reseptörlerinin tespit edildiği bildirilmiştir (128). Gosbell ve ark. (129) sığır retinasına invitro olarak insülin uygulamış ve sonrasında elektoretinogram dalga amplitüdünde azalma tespit etmişlerdir. İnsülinin sinir sisteminin devamlılığında ve rejenerasyonunda destekleyici bir rolü olduğu, miyelin üretimini sağladığı ve enerji metabolizmasını düzenlediği düşünülmektedir (130). Periferik insülin direncine kompanzatuvar olarak gelişen kronik, yüksek insülin seviyelerinin, sinir hücrelerindeki insülin reseptör biyosentezinin inhibisyonuna sebep olarak insülin direncini daha da artırdığı gösterilmiştir (131). Bunun sonucunda sinir hücrelerinin insülin hormonuna verdikleri cevapların bozulmasının, sinir liflerinin devamlılığını ve rejenerasyonunun sağlanmasının engellenerek nöropatiye yol açtığına inanılmaktadır (132). İnsülin yetersizliği ve direnci sonucunda nöronların

glukoz alımı ve ATP üretiminin azaldığına, bunun da hücre homeostazisi ile membran bütünlüğünü bozduğuna inanılmaktadır(133). İnsülin ve IGF(insulin like growth factor)'nin hücre iskeletinin oluşumu için gerekli olan fosforilasyon işlemini düzenlediği gösterilmiştir. İnsülin fonksiyonundaki bozulmanın taurin fosforilasyonunu arttırdığı biriken fosforile taurinin oksidatif strese sebep olduğu ve nöral dejenerasyon yaptığı bildirilmiştir (134, 135). İnsülinin fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak lipolizin arttığı bilinmektedir. Bu durumun seramidler başta olmak üzere toksik lipidleri arttırdığı ve oluşan oksidatif stresin nöronal dejenerasyona sebep olduğu da öne sürülen hipotezlerdendir (136). Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda elde edilen bozulmuş VEP sonuçları ve çalışmamızda VEP P100 latansı ile açlık glukoz düzeyinin korelasyon göstermesi patogeneizde glukotoksisitenin etkisini de akla getirmektedir. Retinopati patogenezinde yüksek kan glukoz düzeylerine bağlı damar hasarı ve kan retina bariyerinin bozulması da suçlanmıştır (137). Damar hasarından bağımsız olarak, oluşan metabolik değişikliklerin, apoptozis, glial hücre aktivasyonu ve glutamat metabolizmasındaki değişikliklere sebep olarak retinopati patogenezine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (138). Ayrıca glukoz düzey yüksekliğinin ve serebral glukoz kullanımındaki değişikliklerin de santral sinir sistemi ve optik sinirdeki ileti hızını etkileyebileceği belirtilmiştir (117). Prediyabet olarak isimlendirilen, diyabeti olmayan fakat insülin direncinin bir sonraki basamağı olan glukoz intoleransına sahip kişilerde periferik nöropatinin gelişebildiği gösterilmiştir (9, 139). Bazı yazarlar, prediyabetin karakteristiği olan epizodik hipergliseminin bu kişilerdeki nöropatiden sorumlu olduğunu düşünmektedir. Çalışmamızda özellikle insülin direnci olan grupta VEP P100 latansının uzun bulunması henüz diyabet gelişmemiş hastalarda insülin direncine bağlı olarak retinada ve diğer görme yollarında patolojik sürecin başladığını düşündürülebilir. Bu nedenle diyabet hastası olmayan ancak insülin direnci olan obez hastaların VEP ile incelenmesi retinopatinin erken tespiti ve önlenmesi açısından yararlı olacağı değerlendirilmektedir.

İnsülin direncine bağlı mekanizmaların işitme ileti yollarını da etkileyebileceği akla gelmektedir. Tıbbi kayıtlardan faydalanarak 12000 tip 1

ve tip 2 diyabetli yetişkin hasta ile 53000 olguluk kontrol grubunu karşılaştıran Kakarlapidi ve ark. (140) diyabetli hastalarda işitme kaybının daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Diyabetli hastalarda işitme kaybına kohlea hasarının, stria vaskülaris atrofisinin, tüysü hücrelerin kaybının ve nöron hasarının sebep olabileceği belirtilmiştir (142, 143). İşitme fonksiyonunun etkilendiği bilinen tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların değerlendirmesinde BAEP testi sıkça kullanılmıştır (121, 141, 144, 145). Rainer ve ark. (18) tip 1 diyabetli çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada 2 seneden uzun süredir takip edilen hastaların BAEP IPL sürelerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde uzun olduğunu saptamışlardır. Dolu ve ark. (121) 51 tip 2 diyabetli yetişkin hastayı, 30 sağlıklı olguyla karşılaştırdıkları çalışmalarında IPL I-III ve IPL I-V sürelerinin diyabetli grupta anlamlı düzeyde uzamış olduğunu göstermişlerdir. Yetişkin 43 diyabetli ve 43 kontrol hastasının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da diyabetli hasta grubunda IPL I-III ve IPL I-V sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (146). Bizim çalışmamızda da IPL I-III ve IPL I-V sürelerinin obez grupta kontrol grubuna kıyasla, obez grup içerisinde ise insulin direnci olan grupta olmayanlara kıyasla uzamış olduğu saptandı. IPL I-III ve IPL I-V değerleri ile HOMA-IR, VKİ ve açlık insülin düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulundu. Bir başka deyişle IPL I-III ve IPL I-V değerleri arttıkça HOMA-IR, VKİ ve açlık insülin düzeyleri de artmaktaydı. Bu bulgular elektrofizyolojik değişikliklerin patogenezinde insülin direncine bağlı oluşan metabolik değişikliklerin rol alabileceği hipotezini desteklemektedir. Obez grupla kontrol grubu arasında ve obez grup içerisinde insulin direnci olan ve olmayan gruplar arasında IPL III-V süreleri açısından ise fark saptanmadı. Bu durum hem yetişkin diyabet hastalarında hem de bizim çalışmamızda saptanan IPL I-V uzunluğunun IPL I-III'deki uzamaya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Uzunların dalga III'den önceki dalga ve IPL'lerde ortaya çıkması patolojinin santralden daha çok periferde olduğunu düşündürmektedir. VEP testinin de ağırlıklı olarak optik siniri değerlendirdiği göz önüne alınırsa çalışmamızın ve önceki çalışmaların sonuçlarına dayanarak diyabet ve insulin direncinin nöron iletimi üzerine etkisinin periferde daha belirgin olduğu düşünülebilir. Periferik nöropati

gelişmiş diyabetli hastalarda kraniyal sinir tutulumlarının da eşlik ettiği önceki çalışmalarda bildirilmiştir (147-149). Benzer şekilde diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda VEP ve BAEP sonuçlarının periferik sinir ileti hızları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (146, 150, 151). Tüm bu veriler diyabetli hastalardaki periferik nöropati patogenezi ile VEP ve BAEP sonuçlarındaki bozulmanın patogenezi arasında bir paralellik olduğunu düşündürmektedir. Çocuk ve yetişkin obezlerde periferik sinirlere yönelik yapılmış elektrofizyolojik çalışmalarda da bozulma saptanmıştır (9, 139). Çalışmamız geçmişte yapılmış bu nörofizyolojik çalışmaların ışığında obez çocuklarda görme ve işitme ileti yollarında etkilenme olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmamız obez çocuklarda nörofizyolojik etkilenmeleri göstermek için VEP ve BAEP testlerinin kullanıldığı ilk çalışmadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

1. Obezite grubunda insülin direnci %39 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu bulgular literatür bilgileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.
2. Vücutta biriken yağ dokusu miktarı artışına bağlı olarak VKİ arttıkça, HOMA-IR değerinin ve açlık insülin düzeylerinin de anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır.
3. Obez çocuklarda VKİ artışına paralel olarak tedricen, subklinik bir insülin direncinin ve hiperinsülineminin gelişmeye başladığı saptanmıştır.
4. Obez çocuklarda, VEP ve BAEP değerlerinde normal ağırlığa sahip çocuklara göre bozulma saptanmıştır. Bu etkilenme insülin direnci olan çocuklarda daha belirgindir.

6.2. ÖNERİLER

1. Erişkinlerdeki gibi çocuklarda da sıklığı hızla artan ve yüksek oranda insülin direnci varlığı ve bununla ilişkili komplikasyonlarla birliktelik gösteren obezitenin gelişiminin önlenmesine yönelik çalışma ve araştırmalara ağırlık verilmesi uygun olacaktır.
2. Diyabet gelişmesi muhtemel olan obez çocuklarda retinopati, nöropati gibi gelişebilecek komplikasyonların henüz diyabet tanısı almadan oluşmaya başlayabileceği muhtemeldir. Bu

komplasyonların erken saptanmasında VEP ve BAEP testleri faydalı olabilir.

3. Obez çocuklarda yapılacak sinir ileti çalışmalarında elde edilecek elektrofizyolojik parametreler, sağlıklı çocukların referans değerleri ile karşılaştırılıp çocukluk çağı obezitesinde nöropati sıklığını, en çok etkilenen parametreleri ve nöropati ile ilişkili risk faktörlerini saptamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Alikasifoğlu A, Yordan N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:475-81.
2. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007;29:62-76.
3. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes Rev* 2005;6(1):9-10.
4. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116(2):473-80.
5. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121):840-6.
6. Parisi V, Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17(1):12-8.
7. Dolu H, Ulas UH, Bolu E, Ozkardes A, Odabasi Z, Ozata M, et al. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. *Acta Neurol Belg* 2003;103(4):206-11.
8. Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Arch Physiol Biochem* 2001;109(3):234-40.
9. Gordon Smith A, Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2006;242(1-2):9-14.
10. Ouvrier RA, McLeod JG, Polard JD. Neuropathies in metabolic and degenerative disorders. In: Ouvrier RA, McLeod JG, Polard JD (eds). *Peripheral neuropathy in childhood*, 2nd ed. London: MacKeith Press, 172-200, 1999.

11. Pacold ST, Blackard WG. Central nervous system insulin receptors in normal and diabetic rats. *Endocrinology* 1979;105(6):1452-7.
12. Waldbillig RJ, LeRoith D. Insulin receptors in the peripheral nervous system: a structural and functional analysis. *Brain Res* 1987;409(2):215-20.
13. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47(10):1643-9.
14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
15. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000;159(1-2):91-4.
16. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173- 177
17. Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 2000;13(2):167-86.
18. Raine JN, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: *Practical Endocrinol and Diabetes in Children*. United Kingdom: Blackwell Science, 2001: 161-165.
19. Dietz WH: Childhood obesity. McMillian JA, DeAngelis CD, Feigin RA, Warshaw JB (eds): *Oski's Pediatrics*, Houston. Lippincott Williams and Wilkins, Warshaw JB (eds): *Oski's Pediatrics*, Houston. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1784-1787
20. Klish W. Childhood obesity. *Pediatrics in Review*, 1998; 19: 312-315.
21. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(4):871-85.

22. Şarbat G, Demirkol M (1999) "Obezite", Aysel Ekşi (Ed.), Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, s.441-450.
23. Peker Ğ, Çiloğlu F, Buruk G, Bulca Z (2000) Egzersiz Biyokimyası ve Obezite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.83-97.
24. Günöz H, Saner G, Demirkol M, Gökçay G, Hüner G, Garibağaoğlu M (2002) "Beslenme ve Beslenme Bozuklukları", Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (Ed.), Pediatri. 3. Baskı, 1. Cilt, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, s.221-226.
25. Birch, LL. Fisher, JO. (1998); "Development of Eating Behaviors Among Children and Adolescents", Pediatrics, 101: 539-549.
26. Durukan, P. (2001) Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obezite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara.
27. Yiğit H, Ertekin V, Altınkaynak S (2002). "Çocukluk Çağında Obezite". Sendrom 14: 66-73.
28. Babaoğlu K., Hatun G. (2002); "Çocukluk Çağında Obezite", STED, 11: 8-10.
29. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963;1(7285):785-9.
30. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi. 2000; 21: 500-506.
31. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006;295(13):1549-55.
32. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. Gastroenterology 2007;132(6):2087-102.
33. Schwarz SM, Freemark M. Obesity. Emedicine, specialties, pediatrics. [online]. <http://www.emedicine.com/ped/topic1699.htm> (last updated 1 Nov 2007).

34. O'Brien SH, Holubkov R, Reis EC. Identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. *Pediatrics* 2004;114(2):e154-9.
35. Kalkan S, Özcan T, Darcan Ş, Dizdancer C. İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10.5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevalansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon. 2002: 161.
36. Sağlam H, Erokutan İ, Tanm Ö. Bursa il merkezinde 6-12 yaş grubu okul çocuklarında obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon. 2002: 93.
37. Cinaz P, Bideci A. Obezite, in: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediyatrik Endokrinoloji: Kayseri*. 2003: 487-505.
38. Kilicarslan A, Isildak M, Guven GS, Oz SG, Tannover MD, Duman AE, et al. Demographic, socioeconomic and educational aspects of obesity in an adult population. *J Natl Med Assoc* 2006;98(8):1313-7.
39. Alikışifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21: 475-481..
40. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2):194-8.
41. Ross R, Fortier L, Hudson R. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 1996; 19: 1404–1411.
42. Freedman SE, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of circumferences and skinfolds to levels of lipids and insulin: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 308–317.
43. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dualenergy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 490–495.

44. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes* 1997; 21:507–526.
45. Vache C, Rousset P, Gachon P, et al. Bioelectrical impedance analysis measurements of total body water and extracellular water in healthy elderly subjects. *International Journal of Obesity*.1998; 22: 537-543.
46. Ferrannini E, De Fronzo RA. Insulin Action In Vivo: Glucose Metabolism. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*, John Wiley & Sons, Ltd., England, 277-301, 2004..
47. Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol*. 1994; 267: E187–E202.
48. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(6):423-36.
49. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
50. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 3G-10G..
51. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-23.
52. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002; 106: 2908-2912.
53. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999;103(2):253-9.
54. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid–induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999; 48: 1270–1274.

55. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1684–1693.
56. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997; 46: 3–10.
57. de Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997;14(3):200-8.
58. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003;52(7):1611-8.
59. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 1993;268(35):26055-8.
60. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5.
61. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(3):240-5.
62. Işık P, Naçar N. Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21: 587-597..
63. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*. 2004; 114: 1569-1573.
64. Miscio G, Guastamacchia G, Brunani A, Priano L, Baudo S, Mauro A. Obesity and peripheral neuropathy risk: a dangerous liaison. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10(4):354-8.

65. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005;164(1):44-9.
66. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(5A):3G-10G.
67. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(3):241-8.
68. Freemark M. Metabolic consequences of obesity and their management. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th Edition, Blackwell Publishing Ltd, 2005; 419-435. .
69. Aggoun Y. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *Pediatr Res*. 2007; 61: 653-660.
70. McCrindle BW. Hyperlipidemia in children. *Thromb Res*. 2006; 118: 49-58..
71. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med* 2005;5(3):287-95.
72. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1497-502.
73. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res* 2007;61(6):653-9.
74. Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994;267(2 Pt 1):E187-202.
75. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106(4):453-8.
76. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* 2005;64(1):15-22.
77. Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of

myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000;101(8):899-907.

78. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Vecci E, Tiberti C, Di Mario U, et al. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2003;11(4):518-24.
79. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401-19.
80. Tetlow LJ, Clayton PE. Test and normal values in pediatric endocrinology. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th Edition. 2005; Blackwell Publishing Ltd, 550.
81. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-39.
82. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
83. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005; 115: 500-503..
84. Picton, T.W., Taylor, M.J., Durieux-Smith, A.: Brainstem Auditory Evoked Potentials in Pediatrics. In: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 3rd Edition, (Ed) Aminoff, M.J., New York, Churchill Livingstone 1992, 537-569.
85. Sokol, S.: Visual Evoked Potentials in Infants and Children. In: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 3rd Edition (Ed) Aminoff, M.J., New York, Churchill Livingstone 1992, 491-502.
86. Topçu, M.: Uyarılma Potansiyelleri ve Çocuklarda Kullanım Alanları. *Pediatrici*, (Derleyenler) Yurdakök, M., Coşkun, T., Ankara, Öncü Ltd. 1995, 667-678.

87. Spehlmann, R.: Evoked Potential Primer. In: Visual, Auditory, and Somatosensory Evoked Potentials in Clinical Diagnosis, Boston, Butterworth Publishers 1985, 80-277.
88. Romani, S.A., De Lira, P.I., Batista, F.M., Segueria, L.A., De Fretias, C.L.: Anemias in Preschool Children: Diagnosis, Treatment and Evaluation. Arch. Latinoam. Nutr., 41(2): 156-157, 1991.
89. Scher, M.S.: Pediatric Electroencephalography and Evoked Potentials. In: Pediatric Neurology, 2nd Edition, (Ed) Swaiman, K.F., St Louis, Mosby 1994, 111-116.
90. Stockard, J.E., Stockard, J.J.: Clinical Application of Brainstem Auditory Evoked Potentials in Infants. In: Evoked Potentials (Frontiers of Clinical Neuroscience), (Eds) Gracco, R.Q., Bodis-Wollner, I., New York, Alan R. Liss 1986, 455-462.
91. Woltman, H.W.: Clinical Examinations in Neurology, 6th edition, St. Louis, Mosby 1991, 93-103.
92. Wallace, I.F., Gravel, J.S., Mc Carton, CM.: Otitis Media, Auditory Sensitivity, and Languages Outcomes at One Year. Laryngoscope, 98: 64-70,1988.
93. Goldie WD, van Eyes J, Baram TZ. Brain stem auditory evoked potentials as a tool in the clinical assessment of children with posterior fossa tumors. J Child Neurol 1987;2(4):272-5.
94. Öge A.E., Yayla V.: Uyandırılmış potansiyeller, In “Nöroloji” Ed. A.E. Öge, 149-154, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004.
95. Fujita M, Hosoki M, Miyazaki M. Brainstem auditory evoked responses in spinocerebellar degeneration and Wilson disease. Ann Neurol 1981;9(1):42-7.
96. Baldwin RL, Sweitzer RS, Freind DB. Meningitis and sensorineural hearing loss. Laryngoscope 1985;95(7 Pt 1):802-5.

97. Dodge P.R, Davis H., Feign R.D.: Prospective Evaluation of Hearing Impairment as a Sequela of Acute Baterial Meningitis. N. Eng. J. Med. 311: 869-874, 1974.
98. Hecox, K.E.: Neurologic Applications of the Auditory Brainstem Response to the Pediatric Age Group. The Auditory Brainstem Response, (Ed) Jacobson, T.T., San Diego, College Hill Press 1985, 287-285.
99. Muş, N., Okutan, V., Özünlü, A., Alpay, F., Önder, T., Gökçay, E.: Bakteriyel Menenjit Geçiren Çocuklarda İşitsel Beyin Sapı Cevapları. KBB ve Beyin Cerrahisi Dergisi, 2(1): 5-12,1994.
100. Uysal S, Renda Y, Topçu M.: Evoked Potentials in Fullterm and Premature Infants: A Comparative study. Childs Nerv. Syst., 9: 88-92,1993.
101. Bradford JD, Trese MT. Management of advanced retinopathy of prematurity in the older patient. Ophthalmology 1991;98(7):1105-8.
102. Baker, R.S., Schmeisser, E.T., Epstein, AD.: Visual System Electrodiagnosis in Neurologic Disease of Childhood. Pediatr. Neurol., 12: 99-110,1995.
103. Harden, A., Pamiglione, G.: Neurophysiological Studies (EEG/ERG-VEP/SEP) in 88 Children with So-called Neuronal Ceroid Lipofuccinosis. In: Ceroid-Lipofuccinosis (Batten's) Disease, (Eds) Armstrong, D., Koppang, N., Rider, J.A., Amsterdam, Elsevier 1982, 61-70.
104. Novak, G.P., Wiznitzer, M., Kurtberg, D.: The Utility of Visual Evoked Potentials Using Hemifield Stimulation and Several Check Sizes in the Evaluation of Suspected Multiple Sclerosis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 71: 1-9, 1988.
105. Baker RS, Schmeisser ET, Epstein AD. Visual system electrodiagnosis in neurologic disease of childhood. Pediatr Neurol 1995;12(2):99-110.
106. De Meirleir LJ, Taylor MJ, Logan WJ. Multimodal evoked potential studies in leukodystrophies of children. Can J Neurol Sci 1988;15(1):26-31.

107. Blum A.S., Rutkove S.B., The Clinical Neurophysiology Primer, F.W. Drislane, 2007, 461-473.
108. Matsubara K., Suzuki, K, Itch M.: Retrobulbar Optic Neuritis. Brain Dev., 12: 795-797, 1990.
109. Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, Bouloubasi Z, Grammatikaki E, Spyridaki A, et al. Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study. Diabet Med 2008;25(1):65-72.
110. Lee JM, Okumara MJ, Davis MM et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. Diabetes Care. 2006; 29: 2427–2432.
111. Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20(2):187-95.
112. Taşçılar M.E., Soyarslan M, Abacı A. Obez çocuklarda metabolik sendrom prevalansı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı. Gülhane Tıp Dergisi 2010; Cilt 52, Sayı 1: Sayfalar 032-035.
113. Owens S, Gutin B, Barbeau P, Litaker M, Allison J, Humphries M, et al. Visceral adipose tissue and markers of the insulin resistance syndrome in obese black and white teenagers. Obes Res 2000;8(4):287-93.
114. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 937-943.
115. Ostojic SM, Stojanovic M, Stojanovic V, Maric J. Adiposity, physical activity and blood lipid profile in 13-year-old adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab;23(4):333-43.
116. Azita F, Asghar Z, Gholam-Reza S. Relationship of body mass index with serum lipids in elementary school students. Indian J Pediatr 2009;76(7):729-31.

117. Gregori B, Galie E, Pro S, Clementi A, Accornero N. Luminance and chromatic visual evoked potentials in type I and type II diabetes: relationships with peripheral neuropathy. *Neurol Sci* 2006;27(5):323-7.
118. Kucera P, Goldenberg Z, Varsik P et al (2005) Spinal cord lesions in diabetes mellitus. Somatosensory and motor evoked potentials and spinal conduction time in diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett* 26:143-147.
119. Suzuki C, Ozaki I, Tanosaki M et al (2000) Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes mellitus. *Neurology* 54:1932-1937.
120. Comi G. Evoked potentials in diabetes mellitus. *Clin Neurosci* 1997;4(6):374-9.
121. Dolu H, Ulas UH, Bolu E et al (2005) Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. *Neuro Endocrinol Lett* 26:143-147.
122. Seidl R, Birnbacher R, Hauser E, Bernert G, Freilinger M, Schober E. Brainstem auditory evoked potentials and visually evoked potentials in young patients with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19(11):1220-4.
123. Fierro B, Brighina F, Cardella F, Oliveri M, La Bua V, Caravaglios G, et al. Multievoked potentials in type I diabetic patients: one year follow-up study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39(6):337-44.
124. Wolff BE, Bearse MA, Jr., Schneck ME, Barez S, Adams AJ. Multifocal VEP (mfVEP) reveals abnormal neuronal delays in diabetes. *Doc Ophthalmol*;121(3):189-96.
125. Ewing FM, Deary IJ, Strachan MW, Frier BM (1998) Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocr Rev* 19:462-476.
126. Elia YT, Daneman D, Rovet J, Abdoell M, Lam WC, Till C, et al. Color visual evoked potentials in children with type 1 diabetes: relationship to metabolic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4107-13.

127. Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, Della Loggia G, Chiarelli F, Luigi C, et al. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(4):240-4.
128. Reiter CE, Gardner TW. Functions of insulin and insulin receptor signaling in retina: possible implications for diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(4):545-62.
129. Gosbell A, Favilla I, Jablonski P. The effects of insulin on the electroretinogram of bovine retina in vitro. *Curr Eye Res* 1996;15(11):1132-7.
130. Ishii DN. Neurobiology of insulin and insulin-like growth factors. In: Loughlin SE and Fallon JH (eds.). *Neurotrophic Factors*, Academic Press, New York, 415-442, 1993.
131. Okabayashi Y, Maddux BA, McDonald AR, Logsdon CD, Williams JA, Goldfine ID. Mechanisms of insulin-induced insulin-receptor downregulation. Decrease of receptor biosynthesis and mRNA levels. *Diabetes* 1989;38(2):182-7.
132. Delaney CA, Mouser JV, Westerman RA. Insulin sensitivity and sensory nerve function in non-diabetic human subjects. *Neurosci Lett* 1994;180(2):277-80.
133. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009;42(8):475-81.
134. Lovestone S, Reynolds CH, Latimer D, Davis DR, Anderton BH, Gallo JM, et al. Alzheimer's disease-like phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by glycogen synthase kinase-3 in transfected mammalian cells. *Curr Biol* 1994;4(12):1077-86.
135. Mandelkow EM, Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E. Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiol Aging* 2003;24(8):1079-85.
136. Holland WL, Summers SA. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr Rev* 2008;29(4):381-402.

137. U.S. Department of Health, Human Services CfDCaP (2008) National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. International Diabetes Federation, Atlanta, GA.
138. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(2):283-90.
139. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006;11(4):294-329.
140. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003;24(3):382-6.
141. Konrad-Martin D, Austin DF, Griest S, McMillan GP, McDermott D, Fausti S. Diabetes-related changes in auditory brainstem responses. *Laryngoscope*;120(1):150-8.
142. Fukushima J, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM, Harada T, Mehet OF. Effects of type 2 diabetes on coch-lear structure in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:934-938.
143. Hirose K. Hearing loss and diabetes: you might not know what you're missing. *Ann Intern Med* 2008;149: 54—55.
144. Yitmen I, Oflazoglu B, Isak B, Ciprut A, Akdas F, Tanridag T, et al. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2008;25(7):805-10.
145. Durmus C, Yetiser S, Durmus O. Auditory brainstem evoked responses in insulin-dependent (ID) and non-insulin-dependent (NID) diabetic subjects with normal hearing. *Int J Audiol* 2004;43(1):29-33.
146. Huang CR, Lu CH, Chang HW, Tsai NW, Chang WN. Brainstem auditory evoked potentials study in patients with diabetes mellitus. *Acta Neurol Taiwan*;19(1):33-40.

147. Al-Azzawi LM, Mirza K, Kummoona R. The usefulness of the blink reflex in the early diagnosis of cranial nerve neuropathy associated with diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44(6):323-7.
148. Kazem SS, Behzad D. Role of blink reflex study in diagnosis of subclinical cranial neuropathy in diabetic mellitus type II. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:449-52.
149. Wu HP, Cheng TJ, Tan CT, Guo YL, Hsu CJ. Diabetes impairs recovery from noise-induced temporary hearing loss. *Laryngoscope* 2009;119(6):1190-4.
150. Pan CH, Chen TJ, Chen SS. [Brainstem auditory evoked potentials in diabetes mellitus]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1992;49(4):244-52.
151. Martini A, Comacchio F, Fedele D, et al. Auditory brainstem evoked response in the clinical evaluation and follow-up of insulin-dependent diabetic subjects. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987;103:620-7.