T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

EKZOJEN OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. GÜLSENA ÖZELBAYKAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

EKZOJEN OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GÜLSENA ÖZELBAYKAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET EMRE ATABEK

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. İsmail REİSLİ'ye,

Asistanlar olarak bizlere verdiği değeri her zaman hissettiren bilgi ve tecrübesi ile örnek aldığım eski Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Dursun ODABAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım tez sürecimde göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüden dolayı değerli hocam Prof. Dr. M. Emre ATABEK'e,

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösterici olan sabır ve hoşgörü ile katkısını hiç esirgemeyen çok kıymetli hocam Doç. Dr. Beray SELVER EKLİOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimime katkısı olan değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine,

Her an her koşulda maddi manevi desteklerini esirgemeyen çok kıymetli dostlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve büyük özveri ile bugünlere gelmemde büyük emeği olan anneme, babama, ablama ve abime,

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgisi ve desteği ile her zaman her koşulda yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Ozan ÖZELBAYKAL'a ve canlarım Mert ve Ömer'e çok teşekkür ederim.

Ağustos,2020 Dr Gülsena ÖZELBAYKAL

ÖZET

EKZOJEN OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6-18 yıl arasındaki ekzojen obez çocuk ve adölesan arasındaki subklinik hipotiroidi prevelansını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6-18 yıl arasında 300 ekzojen obez çocuk ve adölesanın tiroid fonskiyonları hastane dosyaları ve resmi otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıtlarında yaş, cinsiyet, tanı, antropometrik ölçümler, tiroid fonksiyonları, biyokimyasal parametreler, pubertal gelişimlerine ait kayıtları tarandı. Puberte evresi Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi. VKİ≥95. persentil olanlar obez olarak nitelendirildi.

Bulgular: Çalışmaya ekzojen obezitesi olan 300 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 300 hastanın 300 hastanın % 41'i (n=123) kız, % 59'u (n=177) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşının 11,04 (± 3,03) olduğu tespit edildi.

Hastaların, obezite şiddet değerlendirmesi yapıldı. Hastaların % 53,3'ünün(n=160) obez, %46,7'sinin(n=140) ciddi obez olduğu tespit edildi. Obezite sınıfları ile VKİ ve VKİ SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p< 0,05).

Obez hastaların %62,5'inin(n=100) prepubertal, %37,5'nin(n=60) pubertal olduğu ciddi obez hastaların ise %59,3'ünün(n=83) prepubertal, %40,7(n=57) pubertal olduğu tespit edildi. Obezite sınıflaması ile puberte arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05).

Çalışmaya dahil edilen hastaların obezite sınflamaları ile laboratuar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p >0,05).

Çalışmaya dahil edilen 300 hastanın % 7'sinde (n = 21) SH olduğu gözlemlendi. Subklinik hipotiroidisi olan 21 hastanın %61,9'unun(n= 13) erkek, %38,1'nin(n=8) ise kız olduğu tespit edildi. SH gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hastaların %39'nün(n=117) pubertal dönemde, %61(n=183) prepubertal dönemde olduğu tespit edildi. SH gelişen 21 hastanın %71,4'nün prepubertal, %28,6'sının ise pubertal dönemde olduğu gözlemlendi. SH gelişimi ile hastaların pubertal evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p> 0,05).

SH olan hastaların obezite sınıfları incelendiğinde %47,6 'sının(n=10) obez, %52,4 'ünün(n=11) ciddi obez sınıfında olduğu görüldü. SH gelişimi ile obezite sınıflaması arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0,05).

SH varlığı ile TSH yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (p<0,05). Diğer laboratuar parametleri ile SH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (p> 0,05).

Sonuç: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6 ila 18 arasındaki ekzojen obez tanılı çocuklar arasında SH prevelansı %7 olarak tespit edilmiştir

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, ekzojen obezite, subklinik hipotiroidi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PREVALENCE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN EXOGENOUS OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

Objective: In our study, we aimed to determine the prevalence of subclinical hypothyroidism among obese children aged between 6 and 18 years who were followed in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology.

Materials and methods: Thyroid functions of 300 exogenous obese children and adolescents between 6-18 years of age who are followed in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology were retrospectively examined through patient files and official automation system. Age, gender, diagnosis, thyroid functions, anthropometric measurements, biochemical parameters, and records of pubertal development were scanned in the patient records. Patients with puberty stage Tanner stage 2 and above were evaluated as pubertal, and those with stage 1 were evaluated as prepubertal. BMI ≥95. percentiles were considered obese.

Results: 300 patients with exogenous obesity were included in the study. 41% (n=123) of the patients included in the study were female and 59% (n=177) were male. The mean age of the patients included in the study was found to be 11.04 (±3.03).

Obesity severity was evaluated. It was determined that 53.3% (n=160) of the patients were obese, 46.7% (n = 140) were severe obese. A statistically significant correlation was found between obesity classes and BMI and BMI SDS ($p < 0.05$).

62.5% (n=100) of obese patients, were prepubertal, and 37.5% (n=60) were pubertal, 59.3% (n=83) of sever obese patients were prepubertal, 40.7% of them (n=57) were pubertal, There was no statistically significant difference between obesity classification and puberty ($p > 0.05$).

There was no statistically significant relationship between obesity classes and laboratory parameters of the patients included in the study ($p > 0.05$).

It was observed that 7% (n=21) of the 300 patients included in the study developed SH. It was determined that 61.9% (n=13) of 21 patients who developed SH were male and 38.1 % (n = 8) were female. There was no statistically significant difference between SH and development and gender (p> 0.05).

It was found that 39% (n=117) of the patients were in the pubertal period and 61% (n=183) in the prepubertal period. It was observed that 71.4% of 21 patients who developed SH were prepubertal and 28.6% were in the pubertal period. There was no statistically significant relationship between the development of SH and the pubertal stages of the patients (p> 0.05).

The obesity classes of patients with SH were examined, 47.6% (n=10) of patients were obese, 52.4% (n=11) were severe obese No statistically significant relationship was found between the development of SH and the obesity classification (p> 0.05).

A statistically significant relationship was found between the presence of SH and increased TSH (p <0.05). There was no statistically significant relationship between other laboratory parameters and the presence of SH (p> 0.05).

Conclusion: The prevalence of SH among children with exogenous obesity between the ages of 6 and 18 followed in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics and Diseases, Division of Pediatric Endocrinology was found to be 7%.

Key words : Childhood, exogenous obesity, subclinical hypothyroidism

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET iii
ABSTRACT v
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLAR x
KISALTMALAR xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 Obezite Tanımı 2
2.2 Obezite Prevelansı 3
2.3 Obezite Sınıflaması Ve Etiyolojisi 3
2.3.1 Çevresel Faktörler: 4
2.3.2 Endokrinolojik Faktörler: 6
2.3.3 Genetik Faktörler: 7
2.3.4 İlaçlar: 8
2.4 Obezite İle İlişkili Komorbit Durumlar : 8
2.4.1 Kardiyovasküler Sistem İle İlişkili Komorbidite: 8
2.4.2 Endokrin Sistem İle İlişkili Komorbidite : 8
2.4.3 Solunum Sistemi İle İlişkili Komorbidite : 9
2.4.4 Gastrointestinal Sistem İle İlişkili Komorbidite : 9
2.4.5 Kas İskelet Sistemi İle İlişkili Komorbidite : 9
2.4.6 Psikososyal Komorbidite : 9
2.4.7 Dermatolojik Komorbidite : 9
2.4.8 Nörolojik Komorbidite : 10

2.5 Subklinik Hipotiroidizm Tanımı : 10
2.6 Subklinik Hipotiroidi Prevelansı: 10
2.7 Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi: 10
2.7.1 Hashimoto Tiroiditi 11
2.7.2 Persistan neonatal hipertiropinemi: 11
2.7.3 Gen defektleri ve Tiroid disfonksiyonu : 12
2.7.4 Genetik sendromlar : 12
2.7.5 İyot eksikliği: 13
2.7.6 İlaçlar: 13
2.7.7 İyonize radyasyon maruziyeti : 13
2.7.8 Obezite: 13
2.8 Subklinik Hipotiroidi Kliniği: 14
2.8.1 Subklinik Hipotiroidi Ve Lineer Büyüme: 14
2.8.2 Subklinik Hipotiroidi Ve Kemik Gelişimi : 15
2.8.3 Subklinik Hipotiroidi Ve Kardiyovasküler Sistem: 15
2.8.4 Subklinik Hipotiroidi Ve Dislipidemi : 16
2.8.5 Subklinik Hipotiroidi Ve Nörokognitif Fonksiyonlar: 16
2.8.6 Subklinik Hipotiroidi Ve Glukoz Metabolizması: 17
2.8.7 Subklinik Hipotiroidi Ve Obezite: 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1 Çalışmaya dahil etme kriterleri: 19
3.2 Çalışma dışlama kriterleri: 19
3.3 Hastaların değerlendirilmesi: 19
3.4 İstatistiksel Analiz: 20
4. BULGULAR 21
4.1. Demografik Özellikler: 21

4.2. Biyokimyasal Parametreler:..... 21
4.3 Obezite sınıflaması, VKİ, VKİ SDS, cinsiyet ve puberte arasındaki ilişki:.. 22
4.4 Obezite sınıfları ile laboratuar parametreleri arasındaki ilişki: 23
4.5 Subklinik Hipotiroidi insidansı , SH ile cinsiyet ve puberte arasındaki ilişki: 24
4.6 Subklinik Hipotiroidi ile Laboratuar parmetreleri arasındaki ilişki: 25
5.TARTIŞMA..... 27
6. SONUÇLAR..... 31
7.KAYNAKLAR..... 33

TABLOLAR

Tablo 2.1: Obezite Etiyolojisi 4

Tablo 2.2 : Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi 10

Tablo 4.1 : Demografik veriler 21

Tablo 4.2 Biyokimyasal parametreler 22

Tablo 4.3: Obezite sınıfları ile VKİ,VKİ SDS , cinsiyet , puberte ilişkisi 23

Tablo 4.4: Obezite sınıflaması ile laboratuar parametreleri 24

Tablo 4.5: SH ile cinsiyet , puberte, obezite sınıflaması arasındaki ilişkisi 25

Tablo 4.6 :SH ile laboratuar parametreleri arası ilişki 26

KISALTMALAR

ABD Amerika Birleşik Devletleri'nde

CDC Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

HDL High density lipoprotein

LDL Low density lipoprotein

LGA Gebelik yaşına göre büyük doğmuş olma

NCHS Amerikan Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi

SDS Standart sapma

SGA Gebelik yaşına göre küçük doğmuş olma

SH Subklinik hipotiroidi

TSH Tiroid stimülan Hormon

VKİ Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, Amerika Birleşik Devletleri gibi kaynak zengini ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmaktadır. Obezite prevelansı arttıkça , obezite ile ilişkili komorbid durumların prevelansında da artış görüleceğinden , aşırı kilolu ve obez çocukların erken dönemde tespiti önem arz etmektedir (1) . Yapılan çalışmalara göre şu an dünyada yaklaşık olarak 43 milyon obez çocuk bulunduğu , bunun %21-24'ünün fazla kilolu çocuk ve adölesanlardan oluştuğu ; %16 -18'nin ise abdominal obez olarak tanımlandığı ifade edilmektedir (2).

Ekzojen obezite, altta yatan herhangi bir hastalık olmaksızın gelişen obezite olarak tanımlanmaktadır. Genellikle enerji alımı ile harcanması arasındaki dengesizlikten ileri gelir. Dünya genelinde artan rafine edilmiş ve şekerli gıdaların tüketimi, internet ve televizyon bağımlılığı ve bunlara bağlı görünen azalmış fiziksel aktivite ile beraber insidansı da artmaktadır (3).

Hipotiroidizmin organizmanın tamamına etkiyen neticeleri mevcuttur. Ortaya çıkan semptom ve bulgular , hipotiroidizmin süresine ve tiroid hormonlarındaki yetersizlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Mevcut literatürdeki çalışmalar incelendiğinde toplum genelindeki subklinik hipotiroidi (SH) prevelansının %1 ila %12,4 arasında değiştiği görülmektedir (4-8). Çocuklarda subklinik hipotiroidiye dair çok fazla veri olmamakla birlikte; yapılan çalışmalarda pediatrik popülasyondaki sıklığının % 1,7 olduğu ifade edilmektedir (9).

Çalışmamızda , Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6-18 yıl arasında 300 ekzojen obez çocuk ve adölesanın subklinik hipotiroidi prevelansını tespit etmeyi ve subklinik hipotiroidi ile vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksistandart sapma , yaş , cinsiyet, boy, kilo ve çeşitli laboratuar parametreleri (TSH,T4,glukoz,insülin, AST, ALT vs) arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite Tanımı

Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre obezite ; yağ kitlesinin , fiziksel ve psikolojik sağlık düzeyini, sosyal refahı bozacak ve mortalite riskini yükseltecek seviyede artması şeklinde tanımlanmaktadır (10,11).

Doğrudan vücut yağ kitlesi ölçümüne dayalı yöntemlerin uygunsuzluğu ve pahalı olması nedeni ile 2 yaş ve üzeri çocuklarda aşırı kiloluluk ve obezite tanımlamasında, boy ve kiloya dayalı olan vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü kullanılmaktadır. VKİ, çocuğun kilogram cinsinden kilosunun , metre cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır (12). VKİ, her ne kadar sağlıklı pediyatrik popülasyonda yağ kitlesini makul ölçülerde gösterme yeteneğine sahip olsa da; boyu kısa yahut nispeten fazla miktarda kas kitlesine sahip çocuklarda olduğundan fazla , düşük fiziksel aktivite nedeni ile kas kitlesi kaybına uğramış çocuklarda ise olduğundan daha az ölçebilir. Bu nedenle VKİ'nin klinik kullanımı esnasında gücü ve kısıtlamaları hatırda tutulmalıdır (13,14).

Normal büyüme ve gelişmenin bir sonucu olarak çocuklarda boy ve kilo alımları dalgalanmalar gösterdiğinden çocuklar için kullanılan VKİ değerleri de yaşa ve cinsiyete göre değişimler göstermektedir. Bu nedenle 2000 yılında Amerikan Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 2 ila 20 yaş arasındaki çocuklarda kullanılmak üzere VKİ'ne dayalı persentil eğrileri belirlemiştir (15). Yine benzer olarak DSÖ; "Dünya Sağlık Örgütü Çok Merkezli Büyüme Referansları Çalışması" ile doğumdan 5 yaşına kadar normal çocuk gelişimini tespit etmek amacı ile büyüme standartları geliştirmiştir (16). CDC, 2 ila 20 yaş arasındaki çocuklarda VKİ'ne dayalı persentil eğrilerinin kullanılmasını, 2 yaş altındaki çocuklarda ise DSÖ büyüme standartlarının kullanılmasını önermektedir (15). VKİ persentil eğrilerine göre 85-95 persentil arası fazla kilolu olarak tanımlanır iken, 95 persentil üzeri obez, 95 persentilin %120'si (99 persentil) ya da VKİ ≥ 35 kg/ m2 olması ciddi obez olarak tanımlanmaktadır (14,17,18) Bazı çalışmalarda uzmanlar tarafından obezite tanımının 3 sınıfa ayrılması gerektiği ifade edilmiştir. Buna göre 95 persentilin % 120'si sınıf 1 obezite, %120-% 140'ı ya da VKİ ≥35kg/m2 olması sınıf 2 obezite, ≥ %140 ya da VKİ ≥40kg/m2 olması sınıf 3 obezite olarak tanımlanmaktadır (14,19).

2.2 Obezite Prevelansı

Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerin önemli sağlık sorunlarından biridir. Yapılan çalışmalara göre şu an dünyada yaklaşık olarak 43 milyon obez çocuk bulunduğu, bunun %21-24'ünün fazla kilolu çocuk ve adölesanlardan oluştuğu %16 - 18'nin ise abdominal obez olarak tanımlandığı ifade edilmektedir (2). 2013 yılında yapılan "Global Hastalık Yükü 2013" çalışmasında 1980 ila 2013 yılları arasında dünya çapında fazla kilolu ve obez çocuk miktarının %47,1 oranında artış gösterdiği ifade edilmektedir. Yine aynı çalışmada gelişmiş ülkelerde, 1980 yılında erkeklerde % 16,9, kızlarda %16,2 olan fazla kilolu ve obez birey oranının 2013 yılında erkeklerde % 23,8 kızlarda ise % 22,6 düzeyine yükseldiği tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde de benzer bir durumun söz konusu olduğu (1980 de yaklaşık % 8, 2013 yılında yaklaşık %13) ifade edilmektedir (20). Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkinlerin üçte birinin çocukların ise %17'sinin obez olduğu bildirilmiştir. Aşırı kiloluluk ve obezitenin ilerleyen yaşla beraber arttığı ifade edilmektedir. Okul öncesi çağdaki çocukların (2-5 yaş) % 22,8'i , okul çağındaki çocukların (6-11yaş) % 34,2'i, adölesanların (12-19 yaş) %34,5'i aşırı kilolu yada obez olarak nitelendirilmektedir. Okul öncesi çağdaki çocukların (2-5 yaş) % 8,4'ü, okul çağındaki çocukların (6-11yaş) % 17,7'si, adölesanların (12-19 yaş) % 20,5'i ise obez olarak ifade edilmektedir (21). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da obezitenin ciddi bir sağlık sorunu olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır. Bursa'da ilköğretim öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada fazla kilolu öğrencilerin prevalansının kızlarda % 9,1, erkeklerde %8,4; obezite prevalansının ise kızlarda %1,5 erkeklerde %1,8 olduğu tespit edilmiştir (22). Yine Antalya'da 12 ila 17 yaş aralığında 989 adölesan üzerinde yapılan bir araştırmada; kızlarda fazla kilolu ve obezite prevelansı sırası ile % 10,6 ve % 2,1 olarak tespit edilirken erkeklerde bu oran %11,3 ve %1,6 olarak tespit edilmiştir (23). Kütahya'da 5 ila 19 yaş arası öğrencilerde yapılan bir çalışmada ise ; öğrencilerin % 7,8'nin aşırı kilolu , %6,5 'nin obez olduğu tespit edilmiştir (24).

2.3 Obezite Sınıflaması Ve Etiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesi etiyolojik olarak ekzojen ve endojen obezite olmak üzere ikiye ayrılır. Ekzojen obezite altta yatan tıbbi bir problemin olmadığı, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikten ileri gelen obezite olarak tanımlanırken; endojen obezite ise çeşitli genetik, sendromik ve endokrinolojik sebepler nedeni ile ortaya çıkan obezite şekli olarak ifade edilmektedir (3). Ekzojen obez çocukların çoğunluğu

asemptomatiktir. Bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve kas iskelet sistemi ağrıları gibi semptomlar az da olsa görülmektedir. Bu gruptaki çocukların iştahları genellikle aileler tarafından iyi olarak tanımlansa da anormal artmış bir iştah söz konusu değildir. Beslenme öyküleri incelendiğinde aşırı miktarda şeker yahut şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri görülür. Çocukluk çağı obezitesine dair etiyolojik faktörler tablo 2.1'de özetlenmiştir (10).

Tablo 2.1: Obezite Etiyolojisi

Ekzojen obezite

- **Enerji alımı ve harcaması arasındaki kronik dengesizlik:** İşlenmiş ve rafine edilmiş gıdaları aşırı alımı, şekerli içecekler, televizyon, internet veya bilgisayar oyunu oynama, fiziksel aktivite azalması, uyku azalması.
- **İlaçlar:** Glukokortikoidler, Trisiklik antidepresanlar, Risperidon
- **Olumsuz metabolik programlama:** (Diyetle ve yaşam tarzı faktörleri ile beraber etkilidir)
  Gebelik yaşına göre küçük doğmuş olma (SGA), Gebelik yaşına göre büyük doğmuş olma (LGA), Obez veya diyabetli anneden doğmuş olma ve infant döneminde hızlı kilo alımı görülmesi, çocukluk çağında obezite için risk faktörüdür

Endojen obezite

- **Monogenik sebepler:** Melanokortin 4 , Leptin, Leptin reseptörü, pro-opiomelanokortin vb. reseptörleri kodlayan genlerdeki bozukluklar
- **Genetik sendromlar:** Alstrom, Bardet-Biedl, PraderWilli, Beckwith-Wiedemann, Carpenter, Cohen, Albright heredite osteodistrofisi vb.
- **Endokrinolojik sebepler:** Hipotiroidizm, Cushing sendromu, Hipotalamik obezite, Büyüme hormunu defektleri, Dirençli hiperinsülinism vb.

2.3.1 Çevresel Faktörler:

İçinde yaşadığımız çağda çocuklar, kilo alımına yatkınlığı artıran obezojenik bir ortamda büyümektedirler. Sağlıksız ve obezojenik bireysel davranışlar; aile, okul,

yaşanılan çevre gibi faktörlerin içinde bulunduğu mikro çevresel etmenler ve bunları yöneten gıda endüstrisi, hükümetler gibi makro çevresel etmenler ile ilişkilidir (25,26).

Bireysel obezojenik davranışlar denildiğinde ilk akla gelen sağlıksız beslenme alışkanlıklarıdır. Yapılan çalışmalarda , yoğun enerji yükü içeren gıdalar ,paketlenmiş rafine gıdalar, şekerli içecekler, fazla tüketilen atıştırmalıklar , öğün atlama, büyük porsiyonlu yiyecekler tüketme ve meyve ve sebzelerin zayıf alımının obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (27). Yine fiziksel aktivite azlığı, ekran karşısından geçen sürenin fazlalığı ve uykuda geçen sürenin azalması da obezite açısından risk faktörüdür (28). Çalışmalarda televizyon izlemenin yalnızca sedanter bir aktivite olmadığı , beraberinde yapılan bilinçsiz atıştırmaların da obeziteye sebep olduğu ayrıca reklamlar vasıtası ile çocukların beslenme tercihleri üzerinde de olumsuz etkileri olduğu ifade edilmektedir (29).

Aile, okul ve yaşanılan çevrenin de obezite etiyolojisinde etkin olduğu bilinmektedir. Ebeveynlerin beslenme konusundaki tutum ve davranışları, benimsemiş oldukları beslenme ve fiziksel akitivite kalıpları, çocuğun yiyecek ve egzersiz seçimi üzerinde çok güçlü bir etkiye sahiptir (30-32). Yine okul ortamında sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteye dair yönlendirme yapılmaması, spor ve oyun alanlarının yetersiz olması , okul çevresinde atıştırmalık tarzı yiyecek satan yerlerin olması gibi durumlar çocuğun okul ortamında dahi obezojenik çevreye maruz kalmasına neden olmaktadır (33,34). Yaşanılan çevrede sağlıklı yiyecek satan dükkanların ve park alanlarının azlığı, etrafta yürümeyi ve bisiklete binmeyi zorlaştıran başıboş köpeklerin bulunması dahi obezojenik ortam oluşumuna aracılık etmektedir (10).

Gıda endüstrisi ve hükümet politikalarının da makro çevresel etmen olarak obezite üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Gıda endüstrisinin kullanmakta olduğu reklamcılık, agresif ve karmaşık satış teknikleri tüketicinin beslenme hususunda mantıklı hareket etme kabiliyetini kısıtlayarak sağlıklı seçimler yapmasına engel olur. Hükümetler de toplum sağlığını gözetecek şekilde, sağlıklı ve temiz yiyeceğe ulaşım , meyve ve sebzenin fiyatlarının denetlenmesi, tüketiminin özendirilmesi ve ulaşımının kolaylaştırılması gibi faaliyetlerde bulunmalıdır. Aynı zamanda oyun alanları, açık spor salonları, bisiklet ve yaya dostu yollar gibi fiziksel aktivitelere elverişli güvenli ortamlar sağlamakla mesuldür (26,27).

2.3.2 Endokrinolojik Faktörler:

2.3.2.1 Hipotiroidizm:

Yüksek TSH ve düşük T4 düzeyleri ile karakterize klinik hipotiroidizm tipik olarak hafif düzeyde kilo artışı ile ilişkilidir (VKİ'de sadece 1-2 kg / m2 artış). Hipotiroidide istirahat halinde enerji tüketiminde azalma, sıvı tutulumu ve lineer büyüme de azalma olması kilo alımına neden olan mekanizmalardır. Aşırı kilolu ve obez çocuların %10'unda ise subklinik hipotirodiye rastlanmaktadır. Ancak bu durum bazı çalışmalarda obezitenin nedeni yerine neticesi olarak görülmekte ve tedaviye gerek olmadığı ifade edilmektedir (35)

. **2.3.2.2 Cushing sendromu**:

Cushing sendromu veya hiperkortizolizm çocuklarda endojen veya ekzojen olarak görülebilmektedir. Endojen Cushing sendromu çocuklarda nadir olarak görülür ve 6 yaş altı çocuklarda genellikle adrenal tümör ya da hiperplaziye bağlı gelişir iken; daha büyük çocuklarda ise hipofiz mikroadenomlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ekzojen Cushing ise genellikle çeşitli otoimmün , dematolojik , pulmoner yahut neoplastik hastalıklarda uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı olarak görülmektedir. Hiperkortikolizm çocuklarda büyüme bozuklukları, santral obezite , hirşutizm, iştah artışı ve hipertansiyon gibi durumlara yol açar (36**)**.

2.3.2.3 Büyüme hormonu eksikliği:

Büyüme hormonu eksikliklerinde kısa boy, düşük büyüme hızı ve trunkal obezite görülmektedir (37). Büyüme hormonu eksikliği olan süt çocuğu ve küçük çocuklarda genellikle ince yapılı bir görünüm mevcut iken daha büyük yaştaki çocuklarda özellikle gövdede yağ birikimi gözlemlenmektedir. Bu hastalarda tedavi sonrası yağ dokusunda azalma tedaviye yanıtın en erken göstergelerindendir. Büyüme hormonu tedavisi, serum doymamış yağ asidi düzeylerinin düşmesine sebep olur. Ayrıca plazma LDL kolesterol düzeylerini de düşürür (38) .

2.3.2.4 Hipotalamik obezite:

Hipotalamusun ventromedial, arkuat, paraventriküler ve dorsomedial çekirdekleri iştah ve enerji harcaması ile ilgili mekanizmaların regülasyonundan sorumlu nöropeptidlerin üretildiği yerdir. Hipotalamik obezite bu çekirdeklerin konjenital

malformasyonlar ve travma gibi durumlar nedeni ile hasar görmesi neticesinde oluşur. Çocukluk çağında hipotalamik obezitenin en sık sebebi kraniyofarenjiomadır. Tedavisi cerrahidir. Diğer nedenler arasında hipofiz tümörleri ve anevrizmalar, enflamatuar ve infiltratif hastalıklar, travma, kraniyal ışın tedavileri ve kraniyal cerrahi yer alır . Hastalar genellikle düşük enerji harcanımı nedeni ile letarjiktir. Ayrıca bu hastalarda obeziteye; büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, erken veya gecikmiş ergenlik ve diyabet insipidus gibi başka endokrinopatiler de eşlik edebilir (37,39).

2.3.2.5 Dirençli hiperinsülinemi:

Çeşitli gen mutasyonları sonucunda pankreas beta hücrelerinden veya insülinomalardan aşırı insülin salınıma bağlı olarak gelişir. Bu durum çocuklarda hipoglisemiyi engellemek adına aşırı besin tüketimine neden olarak obeziteye yol açar (10).

2.3.3 Genetik Faktörler:

Kalıtsal etmenler yağlanma ile ilgili varyasyonların yaklaşık % 30 ila % 50'sinden sorumludur (14). Bunlar arasında en sık gözleneni genetik faktörlerin çevre ile etkileşimi neitcesinde ortaya çıkan poligenik obezitedir. Monogenik sebepler de (melanokortin reseptör defekti, leptin reseptör defekti, proopiyomelanokortin eksikliği vs) obeziteye neden olabilmektedir ancak bu hastalar 3. Basamak hastanelere obezite sebebi ile başvuran hastaların %1 ‘in den azını teşkil etmektedir (40,41). Obezite ile ilişkili genetik sendromu olan çocuklarda fizik muayenede tipik olarak erken başlangıçlı obezite ve sendroma ilişkin karakteristik özellikler bir arada görülür (kısa boy, dismorfik görünüm, gelişimsel ve metal retardasyon vs.) obezite ile ilişkili bu sendromlar arasında en sık görüleni Prader Willi sendromudur. Bu çocuklar infant döneminde hipotoni ve beslenme güçlüğü gelişir daha sonra bunu hiperfaji ve obezite takip eder (14).

Monogenik gen defektlerinden en sık görüleni melanokortin 4 reseptöründeki mutasyonlardır (42). Obezite ile ilişkili diğer gen mutasyonları leptin,, leptin reseptörü, proopiyomelanokortin ve proprotein konvertaz kodlayan genlerde görülen mutasyonlardır. Leptin ve leptin reseptörü mutasyonları çok nadirdir ve genel olarak akraba evliliklerinde görülür (43,44).

2.3.4 İlaçlar:

Yapılan çalışmalarda glukokortikoidler, antipsikotik ilaçlar (risperidon ve olanzapin) ve anti epileptik ilaçların obezite açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (45,46).

2.4 Obezite İle İlişkili Komorbit Durumlar :

Çocukluk çağı obezitesi, endokrin, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi gibi vücuttaki hemen hemen her sistemi etkileyen komorbiditeler ile ilişkilidir. Daha önceleri yetişkin hastalıkları olarak tanımlanan tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, obsturiktif uyku apne sendromu, steatohepatit gibi durumlar günümüzde çocuklarda da obezite ile illişkili komorbit durumlar arasında yer almaktadır. Yapılan çalımalarda bu komorbit durumların şiddetinin obezitenin şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı ifade edilmektedir (47).

2.4.1 Kardiyovasküler Sistem İle İlişkili Komorbidite:

Obezitesi olan çocuklar hiperinsülinemi, insülin direnci, prediyabet ve tip 2 diyabetes mellitus riski taşırlar. Prediyabet ve tip 2 diyabetes mellitus prevalansı, obezite, ırk, etnik köken ve çocuğun yaşına göre değişmektedir. Adölesan dönemde tip 2 diyabetes mellitus ile başvuran çocuklarda daha ileri yaşlarda başvuran hastalara oranla glisemik kontrolün daha hızlı bozulduğu mikroalbüminüri, dislipidemi ve hipertansiyon gibi diyabetle ilişkili komplikasyonların daha hızlı geliştiği gözlemlenmektedir (48-50). Ayrıca obezitesi olan çocuklarda yüksek tansiyon, high density lipoprotein (HDL) , kolesterol ve trigliserit gibi diğer kardiyo metabolik risk faktörlerinin prevelası da yüksektir. Bu çocuklarda ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi, artmış sol ventrikül ve sol atriyum çapı ile sistolik ve diyastolik disfonksiyon görülebilmektedir (51-54).

2.4.2 Endokrin Sistem İle İlişkili Komorbidite :

Obezite, kızlarda erken başlangıçlı cinsel olgunlaşma ve lineer büyümenin ve iskelet maturasyonunun hızlanması ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar obezitenin adölesan dönemdeki kızlarda hiper androjenizm ve polikistik over sendromunun gelişme riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda polikistik over sendromuna bağlı olarak mestrüel bozukluklar, akne, hişutizm gibi durumlar da görülebilir(55,56).

2.4.3 Solunum Sistemi İle İlişkili Komorbidite :

Obezitesi olan çocuklarda uyku apne sendromu prevelansı sağlıklı çocuklara kıyasla daha yüksektir. Obstrüktif uyku apne sendromunun prevelansı ve şiddeti VKİ artışına bağlı olarak yükselmektedir (57,58). Yine obez çocuklarda şiddetli oksijen desaturasyonuna bağlı olarak alveolar hipoventilasyon durumu gelişebilir. Literatürde çocukluk çağı obezitesinin astım gelişimi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (59,60).

2.4.4 Gastrointestinal Sistem İle İlişkili Komorbidite :

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının çocukluk çağı obezitesi arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair veriler mevcuttur. Bu hastalarda basit karaciğer yağlanmasından , progresif steatohepatite hatta siroza kadar ilerleyen bir klinik görülebilir (61).

2.4.5 Kas İskelet Sistemi İle İlişkili Komorbidite :

Çocukluk çağı obezitesi, hareket kısıtlılığı, kırık prevalansında artış, alt ekstremite kas ve eklem ağrıları gibi çeşitli kas-iskelet sistemi problemleri riskini artırmaktadır. Obezite ayrıca tek taraflı ya da bilateral femur başı epifiz kaymasına yahut tibia vara'ya neden olabilir.

2.4.6 Psikososyal Komorbidite :

Çocukluk çağı obezitesi , özsaygıda azalma , anksiyete , depresyon ve yaşam kalitesinde azalma gibi neticelere yol açabilir (62,63). Obez çocukların zorbalık ve ayrımcılığa uğrama oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64). Çalışmalarda adölesan dönemde obez olan kadınları yaşıtlarına kıyasla aile hayatlarında daha sık problemler yaşadıkları , evlilik oranlarının daha düşük olduğu hatta ekonomik yönden daha fazla geçim sıkıntısı çektikleri ifade edilmektedir (65).

2.4.7 Dermatolojik Komorbidite :

İnsülin direncinin bir belirteci olan akantozis nigricans,obezitesi olan çocuklarda yaygın bir bulgudur. Diğer cilt anormallikleri arasında; intertrigo, hidradenitis suppurativa, furunculosis ve deri çatlakları bulunmaktadır (66).

2.4.8 Nörolojik Komorbidite :

Çocukluk çağı obezitesi Çocukluk çağı obezitesi daha yüksek idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri) riski ile ilişkilidir. Klinik semptomlar baş ağrısı, kusma, retro oküler göz ağrısı ve görme kaybını içerir (67).

2.5 Subklinik Hipotiroidizm Tanımı :

Subklinik hipotiroidi (SH); serum Tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyinin, laboratuvar referans değerinin üzerinde seyrettiği (genellikle 10 mIU/L üzerinde) ancak serum serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin normal düzeyde olduğu klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (5,68). Ancak literatürde 4,5 ila 10 mIU/L arasındaki TSH değerlerinin hafif SH; 10 mIU/L üzerinde ki değerlerin ise şiddetli SH olarak tanımlandığı çalışmalar da mevcuttur (6). 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan "Colorado Tiroid hastalıkları ve prevelansı " çalışmasında; subklinik hipotiroidili vakaların % 75'nin serum TSH düzeylerinin 4,5 ila 10 mIU/L olduğu tespit edilmiştir (69).

2.6 Subklinik Hipotiroidi Prevelansı:

Mevcut literatürdeki çalışmalar incelendiğinde toplum genelindeki SH prevelansının %1 ila %12,4 arasında değiştiği görülmektedir (4-8). Erkeklerde % 3 kadınlarda ise % 8 oranında görülmektedir. 60 yaşın üzerindeki bireylerde oran % 15- %18 düzeyine kadar yükselmektedir (70). Çocuklarda subklinik hipotiroidiye dair çok fazla veri olmamakla birlikte; yapılan çalışmalarda pediatrik popülasyondaki sıklığının % 1,7 olduğu ifade edilmektedir (9). Yine 6 ay ile 15 yaş arası 121,052 çocuğun TSH ve serbest T4 değerlerinin incelendiği bir kohort çalışmasında ; çocukların % 2.9'unda rutin tiroid fonksiyon değerlendirmesi esnasında hafif subklinik hipotiroidizmin (TSH düzeyi, 4.5-10.0mIU/l) gözlemlendiği tespit edilmiştir (71).

2.7 Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi:

Çocukluk döneminde subklinik hipotiroidizmin gelişiminde rol alan çeşitli faktörler mevcuttur. Bu faktörler tablo 2.2'de özetlenmiştir (72).

Tablo 1.2: Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi

Hashimoto tiroiditi

Persistan neonatal hipertiropinemi
Gen defektleri ve Tiroid disfonksiyonu
Genetik sendromlar
İyot eksiklikleri
İlaçlar
İyonize radyasyon maruziyeti
Obezite
İdiyopatik

2.7.1 Hashimoto Tiroiditi :

Hashimoto tiroiditi, özellikle büyük çocuklar ve adölesanlar (yaş aralığı, 8-18 yaş) arasında, kalıcı subklinik hipotiroidizmin en sık nedenlerinden biridir (73). Özellikle, Down sendromu veya Turner sendromu gibi genetik rahatsızlıkları olan bireyler, diğer otoimmün hastalıklara (örneğin, çölyak hastalığı veya tip 1 diyabetes mellitus) yatkın oldukları kadar Hashimoto tiroiditi ile ilişkili subklinik hipotiroidizme de duyarlıdır. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda, hastalığın şiddetine bağlı olarak subklinik hipotiroidizm veya aşikar hipotiroidizm gelişebilir (73).

2.7.2 Persistan neonatal hipertiropinemi:

Son 15-20 yılda TSH testinin artan duyarlılığı; yenidoğan taramalarında kullanılan TSH cut-off değerlerinde bir azalmaya yol açmıştır. 2000'lerin başından bu yana birçok ülke TSH cut-off değerlerini aşağı (< 15mIU/l) çekmiştir (74,75). TSH cut-off değerlerinin düşürülmesi neticesinde; hastalara daha fazla izole hipertirotropinemi ,hafif SH tanısı konulmaya başlanmıştır (76). Ancak yine de izole TSH yüksekliği olan yenidoğanların yönetimine dair bir konsensüs bulunmamaktadır. Yenidoğan dönemindeki hafif SH kliniğinin; çocuğun kognitif fonksiyonları üzerine olan etkilerine dair literatürde yeterli çalışma yoktur. Prospektif bir çalışmada, neonatal taramada hafif TSH yüksekliği olan 44 çocukta tiroid fonksiyonu ve morfolojisi değerlendirilmiştir . Çocukların % 68'inde TSH düzeylerinin ileriki yaşlarda normale döndüğü gözlenirken, % 32'sinde TSH düzeyleri hafif yüksek seyretmeye (4.1-8.2mIU/l) devam etmiştir. Persistan SH olan çocukların çoğunda morfolojik bozukluklar (tiroid hipoplazisi vs) veya genetik anormallikler (esas olarak TSH

reseptörünün mutasyonları ve polimorfizmleri) görülmüştür. Ancak çalışmada hastaların nörokognitif sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır (77).

2.7.3 Gen defektleri ve Tiroid disfonksiyonu :

Otoimmün olmayan subklinik hipotiroidizmi olan çocukların % 11.4-29.0'ında TSH reseptörü kodlayan gende heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir (78). Çalışmalarda otoimmün olmayan SH ile ilgili 60 dan fazla TSH reseptör mutasyonu olduğu ifade edilmektedir (79). Bu mutasyonlar tiroid hipopolazisinin eşlik ettiği şiddetli konjenital hipotiroididen, hafif hipertirotropinemiye kadar çeşitli klinik durumlara yol açabilir (80). Yine dual oksidaz 2 genindeki mutasyonlar da iyodin organifikasyonunda parsiyel bozulmalara yol açarak persistan SH'e neden olabilir (81).

2.7.4 Genetik sendromlar :

Persistan SH çeşitli genetik sendromu olan bireylerde sık rastlanan bir olgudur. Özellikle Down sendromu ve tirod bozuklukları arasında dikkate değer bir ilişki söz konusudur. Down sendromlu çocuklar arasında SH prevelansı % 25.3 ila% 60.0 gibi yüksek bir oranda görülmektedir (82). Down sendromlu çocuklar arasında TSH düzeylerindeki izole yükselmelerin altında yatan mekanizmalar net olarak açıklanamamıştır. Tiroid bezi oto immünitesi, uygunsuz TSH salınımına neden olan bazı santral bozukluklar , azalmış aktiviteye sahip TSH üretimi; ve tiroid bezinde TSH duyarsızlığı gibi çeşitli teoriler öne sürülmektedir (83). Down sendromu ile ilişkili subklinik hipotiroidizm sıklıkla kendi kendini sınırlar niteliktedir. Gibson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 122 Down sendromlu çocuğun 103 tanesinin tiroid fonskiyon testleri 4-6 yıl sonra yeniden değerlendirilmeye tabi tutulmuştur. Bu çocukların 20 tanesinde ilk test esnasında SH tanısı konulmuştur. İkinci test sonuçları incelendiğinde 20 SH'li çocuğun 14 tanesinde TSH düzeyleri normale dönerken 5 tanesinde kalıcı hipertiropinemi devam etmiş , yalnızca 1 tanesinde aşikar hipotiroidi geliştiği tespit edilmiştir (83).

Psödo-hipoparatiroidizm tip 1a, G proteini alfa subüniti eksikliğinden kaynaklanan nadir heterojen bir genetik bozukluktur. Bu bozukluğun TSH hormon seviyelerinde artış ile alakalı olduğu ifade edilmektedir. Başlıca klinik özellikleri arasında kısa boy, obezite, yuvarlak yüz, brakidaktili , deri altı kemikleşme ve mental retardasyon bulunmaktadır (84).

2.7.5 İyot eksikliği:

İyot tiroid hormonlarının üretiminde önemli bir yapıtaşıdır. Bu nedenle kronik iyot eksikliğine bağlı olarak hafif ve şiddetli subklinik hipotiroidizm , guatr ve aşikar hipotirodizim gibi klinik durumlar ortaya çıkabilir (85).

2.7.6 İlaçlar:

Çeşitli farmakolojik ajanların subklinik hipotiroidi gelişimi ile alakalı olduğu bilinmektedir.

İyot içeren amiodaron veya onun metaboliti olan desetilamiodaron T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan tip 2 iyodotironin deiyodinazı inhibe ederek bu dönüşümün azalmasına dolayısı ile T4 ile tetiklenen feedback mekanizmasında bozulmaya yol açar. Bu bozulma neticesinde de plazma TSH oranı yükselir (86). İnterferon alfa da immün mekanizmalar üzerinden anti tiroid antikorların oluşumuna neden olarak çeşitli tiroid disfonksiyonlarına sebep olabilmektedir (87). Yine Fenobarbital, Fenitoin, Karbamazepin ve Valproik asit gibi anti epileptik ilaçlar da tiroid disfonksiyonu yapabilmektedir. Ancak etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır (88).

2.7.7 İyonize radyasyon maruziyeti :

Terapötik yahut çevresel iyonize radyasyona maruz kalan çocuklar arasında SH sıklığı artmaktadır.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuklar arasında tiroid disfonksiyonunun değerlendirildiği uzun soluklu bir çalışmada, çocuk ve adölesanların % 26'sında subklinik hipotiroidi tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada SH'nin radyasyon terapisinden yıllar sonra ortaya çıkabildiği ancak spontan olarak düzeldiği ifade edilmektedir (89). Nükleer kazalar , iyonize radyasyona çevresel maruziyetin tiroid bezi üzerindeki etkileri hakkındaki bilgilerimizin temelini oluşturmaktadır. Ukrayna'da Belarus'ta yaklaşık 10.000'er çocuk ve adölesan üzerinde yapılan iki büyük tarama çalışmasında, iyot-131 maruziyeti ile subklinik hipotiroidizm dahil tiroid disfonksiyonu gelişimi arasında bir ilişki tespit edilmiştir (90,91).

2.7.8 Obezite:

Subklinik hipotiroidizm, obez çocuklar arasında sık rastlanan bir bulgudur ve bu çocukların % 10-23'ünde TSH konsantrasyonlarında orta dereceli yükselmeler mevcuttur (92). Subklinik hipotiroidizm , kilo alımının bir sebebi yerine sonucu gibi görünmektedir.

Çeşitli çalışmalar kilo verme programlarına katıldıktan sonra TSH düzeylerinin normalleştiğini göstermiştir (93,94).

Obezitesi olan çocuklarda gelişen SH'nin altta yatan mekanizmalarına dair çeşitli hipotezler öne sürülse de tam olarak açıklanamamıştır. Bir hipoteze göre artan TSH düzeyleri artan enerji tüketimine uyum sürecini temsil etmektedir. Bu teze göre, obezitede görülen serbest T3 ve total T3 düzeylerindeki ılımlı artış, enerji tüketiminin artmasına dolayısı ile yağ dokuya dönüşen enerji miktarının azalmasına ve kilo alım oranlarında düşüşe neden olmaktadır (95). Bir başka görüşe göre ise , tiroid hormonlarına karşı gelişen bir direnç söz konusudur. Bu teze göre, T3 reseptörlerinin sayısı azalmakta ve mevcut obez durum nedeni ile TSH ve periferik hormonlar arasında negatif feedback mekanizması bozulmaktadır. Bütün bunların bir neticesi olarak da tiroid bezinde hormonlara karşı bir direnç gelişmektedir (96). Yine çalışmalarda obez çocuklar ve yetişkinlerde TSH ve leptinin kandaki düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ifade edilmektedir. Leptin doğrudan ya da diğer nörotransmitterlerin ve hormonların aracılığı ile TSH'nin hipotalamik üretimini değiştirebilmektedir (96). TSH reseptöründeki mutasyonların obezitesi olan çocuklarda TSH düzeylerinde artışa neden olduğu da çalışmalarda ifade edilmektedir (97).

2.8 Subklinik Hipotiroidi Kliniği:

Subklinik hipotiroidizmin tanım gereği, klinik belirtilerin veya tiroid yetmezliği semptomlarının yokluğunda ortaya çıkan, biyokimyasal bir işlev bozukluğunu ifade eder; ancak yetişkinlerde TSH seviyelerindeki artışa bağlı olarak asemptomatikten ; aşikar hipotiriodiye kadar uzanan bir klinik sergileyebilir. Bu klinik çeşitlilik tiroid fonksiyon bozukluğunun şiddeti, süresi ve etiyolojisine bağlıdır (98). Çocuklarda tedavi edilmemiş SH ile alakalı çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu, TSH düzeylerindeki ılımlı artışın büyüme, nörokognitif gelişim, metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk üzerindeki etkisini incelemiştir (99).

2.8.1 Subklinik Hipotiroidi Ve Lineer Büyüme:

Çocukluk ve adölesan döneminde tiroid hormon konsantrasyonlarının yeterli düzeyde olması normal büyüme için gereklidir, kısa boy ve kemiklerde gelişim geriliği tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidizmin ortak klinik belirtileri olarak kabul edilir. Tiroid hormonları, kemik üzerine doğrudan etki yaparak ya da büyüme hormonu ile insülin benzeri büyüme faktörü 1 (GH – IGF-1) aksının aktivitesini etkileyerek doğrusal büyümeyi

düzenler (99). Otoimmün ve non-otoimmün SH'Li çocuklarda lineer büyümenin değerlendirilmesine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada, otoimmün subklinik hipotiroidizm ve tip 1 diyabetes mellituslu 25 çocuğun büyüme paternleri değerlendirmeye alınmış; kısa boyluluğun, yalnızca şiddetli tiroid fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda (TSH>50mIU/l)gözlenmiştir, hafif subklinik hipotiroidizmli çocuklarda büyüme bozukluğu gelişmediği tespit edilmiştir (100). Başka bir çalışmada, herhangi bir tedavi uygulanmayan otoimmün subklinik hipotiroidizmi olan 55 çocuğun 5 yıllık takiplerinde normal boy ve büyüme hızı gözlemlenmiştir (101). Wasniewska M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalıcı idiyopaitk SH tanısı alan 92 çocuğun boylarının normal sınırlarda olduğu ve 2 senelik takipleri boyunca herhangi bir gerileme gözlemlenmediği ifade edilmiştir (102). Yine Cerbone, M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, uzun süreli (2.0-9.3 yaş) tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmi olan 36 çocukta boy, büyüme hızı, kemik olgunlaşması ve IGF-1 düzeyleri değerlendirmeye alınmış ve bu çocuklarda da düzeylerin normal sınırlar içesinde olduğu, herhangi bir gerileme görülmediği ifade edilmiştir (99).

2.8.2 Subklinik Hipotiroidi Ve Kemik Gelişimi :

Tiroid hormonları hem osteoklast kaynaklı kemik yıkımını hem de osteoblast kaynaklı kemik yapımını etkilediğinden dolayı , postnatal kemik modellenmesi ve iskelet sistemi gelişimi için oldukça önemlidir. Tedavi edilmemiş SH'nin kemik gelişimi üzerine olan etkilerine dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalar, uzun süreli tedavi edilmemiş hafif subklinik hipotiroidizmin çocuklar arasında kemik sağlığını etkilemediğini göstermektedir (103).

2.8.3 Subklinik Hipotiroidi Ve Kardiyovasküler Sistem:

Tiroid hormonları, karaciğer, yağ dokusu ve kas dokusu üzerine olan etkileri sayesinde kardiyovasküler sistem, lipit ve karbonhidrat metabolizmasının işleyişinde rol alır. Bu metabolik etkilerin doğal sonucu olarak aterosklerotik risk faktörleri açısından önemli bir rol oynarlar (104,105). Çalışmalarda aşikar hipotiroidizm ile ateroskleroz arasında ilişki bulunduğu açıkça ifade edilmektedir (105). Erişkinlerde subklinik hipotiroidizm ile kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom ve kalp yetmezliği arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Subklinik hipotiroidili yetişkinlerde TSH seviyeleri 10mIU/1 aştığında, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği görülme sıklığının arttığı

bildirilmiştir (106). Yine, TSH düzeyi 7.0-9.9mIU/l olan 50 yaşın altındaki bireylerde inme riskinin arttığı bildirilmiştir (107).

Subklinik hipotiroidizmin çocuklar arasında artmış aterosklerotik risk ile ilişkili olup olmadığı belirsizdir. Bogalusa Kalp Çalışması'nda , çocuklar arasındaki erken aterosklerotik değişikliklerin; VKİ, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı gibi risk faktörleri ve trigliserit, total kolesterol, low density lipoprotein (LDL) kolesterol ve High density lipoprotein(HDL) kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir (108).

2.8.4 Subklinik Hipotiroidi Ve Dislipidemi :

SH ve dislipidemi ilişkisine dair çalışmalar genellikle erişkinler üzerinde tatbik edilen çalışmalardır. Bu nedenle çocuklarda SH ile dislipidemi arasındaki alakayı açıklayacak yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak birkaç çalışmada, tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmi olan çocuklar arasında hafif dislipidemi görülebileceğine dair verilere ulaşılmıştır (109). Subklinik hipotiroidizmli 315 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, sadece ciddi subklinik hipotiroidizmi (TSH düzeyi>10mIU/l) olan çocuklarda düşük HDL kolesterol düzeyleri tespit edilmiştir (110). Yine hafif subklinik hipotirodizmi olan 49 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HDL kolesterol düzeylerinde azalma ve trigliserit / HDL kolesterol oranında artış tespit edilmiştir (109).

2.8.5 Subklinik Hipotiroidi Ve Nörokognitif Fonksiyonlar:

Tiroid hormonları, nöronal göç, farklılaşma, miyelinasyon ve sinaptogenezi etkileme özelliğine sahiptir. Bu nedenle fetal ve postnatal hayatta beyin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Hipotiroidizmi olan yenidoğanlar ve infantlar, levotiroksin ile yeterince tedavi edilmezlerse kalıcı mental retardasyon riski altındadır (111).

Çocuklarda subklinik hipotiroidizmin nörogelişim üzerindeki etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve çalışma sonuçları da çeşitlilik göstermektedir. Pérez-Lobato ve arkadaşları tarafından 9 ila 11 yaşlarındaki sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada, referans değerin üst sınırında TSH düzeyine sahip olan çocuklarda sözel anlama, kısa ve uzun süreli hafızanın olumsuz yönde etkilendiğine dair sonuçlara ulaşılmıştır (112). Yine Ergür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 9.9 ± 2.3 yaşlarında hafif düzeyde nonotoimmün SH olan 17 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları incelendiğinde SH olan çocukların kontrol grubuna oranla dikkat ölçen testlerde

anlamlı derecede düşük puan aldıkları ancak sözel akıcılık ve kodlama testlerinde ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (113). NHANES III çalışmasında SH olan adölesanların kognitif fonksiyonlarının ötiroid gruba kıyasla normal olduğu ifade edilmiştir (9). Yine 8.4 ± 0.7 yaşlarında hafif SH olan 30 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla SH olan grupta IQ, depresyon derecesi ve davranışsal problemler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (99).

2.8.6 Subklinik Hipotiroidi Ve Glukoz Metabolizması:

Çocuklarda glukoz metabolizması göstergeleri (insülin seviyeleri, glikoz seviyeleri ve insülin direnci) ve subklinik hipotiroidizm arasındaki ilişkiye dair yeterli çalışma yoktur. Mevcut çalışmalardaki sonuçlar ise birbirleri ile çelişmektedir. 1.146 çocuk ve adölesanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, TSH ve insülin düzeyleri ile insülin direnci varlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (114). Diyabetik olmayan, ötiroid , obezitesi olan erkek adölesanların dahil edildiği başka bir çalışmada ise, normal referans aralığındaki TSH seviyelerinin bile, insülin duyarlılığına negatif etkisi olduğu bildirilmiştir (115). Birçok pediatrik yaş grubundaki çalışmada ise subklinik hipotiroidizm ile insülin duyarsızlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (116,117).

2.8.7 Subklinik Hipotiroidi Ve Obezite:

Obezite kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir durumdur. Bu nedenle, çocukluk çağında kardiyovasküler risk ile yüksek TSH düzeyleri arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışmaların çoğu obez ve subklinik hipotiroidizmli çocuk popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir. Ancak çocukluk çağındaki obezite ve subklinik hipotiroidizm arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birçok çalışma, subklinik hipotiroidizmin obezitenin bir nedeni değil, bir sonucu olabileceğini ifade etmektedir. Bazı çalışmalarda , artan TSH düzeylerinin hipotalamo-hipofiz-tiroid aksının obeziteye olan adaptasyonu olabileceği ifade edilmiştir (95). Bu tezi destekler biçimde bazı çalışmalarda, obez çocuklardaki yüksek TSH düzeylerinin , kilo kaybı ve yaşam tarzı değişiklikleri ile düzeldiği ifade edilmektedir (92,94). Yine yapılan çalışmalarda, uzun süreli tedavi edilmeyen otoimmün ve idiyopatik subklinik hipotiroidizmi olan çocuklar arasında vücutta genel yağlanmada artış olmadığı ifade edilmiştir (101,102). Ancak bazı çalışmalarda ise subklinik hipotiroidizmli çocuklarda genel yağlanma miktarı normal olmasına rağmen, artan visseral yağlanma gözlemlenebileceği ifade edilmiştir. Cerbone M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaş, cinsiyet, boy ve pubertal durum açısından birbirlerine denk olan

sağlıklı ve hafif SH olan çocuklar karşılaştırıldığında, SH olan grubun bel çevresi ve bel-boy oranlarının diğer gruba kıyasla artmış olduğu tespit edilmiştir (109). Metabolik sendromun bileşenlerini değişen TSH düzeyleri ile karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmada ise, subklinik hipotiroidizmi olan çocuklarda ötiroid çocuklara kıyasla bel çevresinin daha geniş olduğu ve bunun artan TSH konsantrasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (116). Adipokinler ve tokluk hormonları kardiyovasküler risk artışına sebep olabilen maddelerdir. Ancak SH olan çocuklarda bu kardiyovasküler risk belirteçlerinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda otoimmün SH olan çocuklarda obestatin düzeylerinde artış bildirilmesine rağmen leptin, adiponektin, resistin ve grelin düzeylerinde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (07.02.2020 tarih, 2020/2286 karar sayılı belge) onayı ile 2010 -2018 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6-18 yıl arasında 300 ekzojen obez çocuk ve adölesanın tiroid fonskiyonları hastane dosyaları ve resmi otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıtlarında yaş, cinsiyet, tanı, tiroid fonksiyonları, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, pubertal gelişimlerine ait kayıtları tarandı. Puberte evresi Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak VKİ ≥95. persentil olanlar obez olarak değerlendirildi.

3.1 Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1) Hastaların 6 ila 18 yaş aralığında olması.

2) Hastaların ekzojen obezite tanısının olması

3.2 Çalışma dışlama kriterleri:

1) 6 yaşından küçük , 18 yaşından büyük hastalar

2) Ekzojen obezite tanımına uymayacak şekilde ek hastalığı olan hastalar

3.3 Hastaların değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan hastaların antropometrik ölçümleri (boy,kilo) çocuk endokrinoloji polikliniğinde mevcut bulunan aletler (tartı, mezura vb.) ile yapılmıştır. Bu ölçümler neticesinde elde edilen veriler ile DSÖ tanımına göre; çocuğun kilogram cinsinden kilosunun, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesi şeklinde tarif edilen VKİ hesaplanmıştır (12). Çalışmaya alınan hastaların obezite sınıflarını ve VKİ SDS değerlerini belirlemek amacı ile Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 2 ila 20 yaş arasındaki çocuklarda kullanılmak üzere geliştirilen VKİ'ne dayalı persentil eğrileri kullanılmıştır (15). Bu eğrilere göre 95 persentil üzeri obez, 95 persentilin %120'si (99 persentil) ya da VKİ≥35kg/m2 olması ciddi obez olarak kabul edilmiştir (14,17,18).

Çalışmaya alınan hastaların pubertal gelişimlerini değerlendirmek amacı ile Tanner evrelemesi kullanılmıştır. Bu evrelemeye göre , kızlarda Tanner evre 1(Glandüler doku olmaması: areolanın meme cilt çizgilerini takip etmesi, pubik kıllanma olmaması) prepubertal , evre 2 ve üzeri ise pubertal olarak(119); erkeklerde ise yine Tanner evre 1

(testis hacminin 4 ml'nin altında olması ve pubik kıllanma olmaması) prepubertal, evre 2 ve üzeri ise pubertal olarak kabul edilmiştir. (120)

Hastalarda subklinik hipotiroidi varlığının değerlendirilmesinde, TSH düzeyleri kullanılmıştır. TSH düzeyleri 5mU/L üzerinde olup serum T4 düzeyleri normal olan hastalar SH kabul edilmiştir. (5,6,68,69)

3.4 İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda veri analizi ve istatistiksel analizler için Microsoft Excel 2010 ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programları kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikten yararlanılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart sapma şeklinde rapor edilmiştir. Ayrıca tüm parametreler için ortalama ve standart sapmaya ilaveten minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede ise, subklinik hipotiroidi tanısı alan ve almayan gruplar ile mevcut parametreler arasında çapraz tablolarda sıklık bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre student t ya da Mann-Whitney testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler:

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen 6-18 yaş grubunda çalışma kriterlerini karşılayan 300 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan 300 hastanın %41'nin(n=123) kız, %59'unun(n=177) erkek olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşının 11,04(±3,03) olduğu tespit edildi. Çalışmamızda hastaların boy, kilo, VKİ, VKİ SDS(standart sapma), boy SDS ve kilo SDS ölçümlerine dair veriler de toplanmış olup, bu veriler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Demografik veriler

Yaş ,yıl , ortalama ±SD	11,04 ±3,03
Cinsiyet , n (%) Erkek Kız	 177 (%59) 123 (%41)
Kilo, kg, ortalama ± SD	66,78 ±22,62
Boy, cm, ortalama ± SD	149,47 ±15,92
VKİ , ortalama ± SD	28,99 ±5,16
VKİ SDS , ortalama ± SD	2,27 ±0,23
Kilo SDS , ortalama ± SD	2,38 ±0,44
Boy SDS , ortalama ± SD	1,02 ±1,02

4.2. Biyokimyasal Parametreler:

Çalışmaya dahil edilen hastaların tiroid fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, , kolesterol paneli ve glukoz, insülin değerleri incelendi. Bu parametrelere ilişkin veriler Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2: Biyokimyasal parametreler

	ortalama ±SD
TSH, mU/L,	2,91±1,37
T4, ng/dl,	1,17 ±0,37
Glukoz, mg/dl,	89,4 ±6,94
İnsulin , mU/L ,	18,1 ±10,76
HDL , mg/dl ,	45,04 ±8,95
LDL, mg/dl,	88,4 ±27,58
Kolesterol, mg/dl,	157,92 ±29,59
Trigliserit , mg/dl,	114,91 ±56,58
AST,U/L,	24,33 ±7,83
ALT,U/L,	26,35 ±13,92

4.3 Obezite sınıflaması, VKİ, VKİ SDS, cinsiyet ve puberte arasındaki ilişki:

Çalışmaya dahil edilen 300 ekzojen obez hastanın, obezite şiddet değerlendirmesi yapıldı. Hastaların %53,3'ünün(n=160) obez, %46,7'sinin(n=140) ciddi obez olduğu tespit edildi.

Obez hastaların VKİ ortalaması 27,42(±4,53), ciddi obez hastaların ise 30,79(±5,26) olarak tespit edildi. VKİ SDS'leri ise sırasıyla obez hastalar için 2,14(±0,14), ciddi obez hastalar için 2,41(±0,23) idi. Obezite sınıfları ile VKİ ve VKİ SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p< 0,05$)

Obez hastaların %62,5'inin(n=100) prepubertal, %37,5'nin(n=60) pubertal olduğu, ciddi obez hastaların ise %59,3'ünün(n=83) prepubertal, %40,7(n=57) pubertal olduğu tespit edildi. Obezite sınıflaması ile puberte arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p> 0,05$).

Tablo 4.3: Obezite sınıfları ile VKİ,VKİ SDS , cinsiyet , puberte ilişkisi

	Obez	Ciddi Obez	P değeri
Cinsiyet, n, (%)			
Erkek	94 (%53,1)	83 (%46,9)	0,925
Kız	66 (%53,7)	57 (%46,3)	
Puberte ,n,(%)			
Prepubertal	100 (%62,5)	83 (%59,3)	0,569
Pubertal	60 (%37,5)	57 (%40,7)	
VKİ (ortalama ± SD)	27,42 ±4,53	30,79 ±5,26	0,001
VKİ SDS (ortalama ± SD)	2,14 ±0,14	2,41 ±0,23	0,001

4.4 Obezite sınıfları ile laboratuar parametreleri arasındaki ilişki:

Çalışmaya dahil edilen hastaların obezite sınıflamaları ile laboratuar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p >0,05)(tablo 4.4).

Tablo 4.4: Obezite sınıflaması ile laboratuar parametreleri

	Obez (ortalama ±SD)	Ciddi Obez (ortalama ±SD)	P değeri
TSH, mU/L	2,81 ±1,27	3,03 ±1,46	0,167
T4, ng/dl	1,17 ±0,24	1,17 ±0,47	0,997
Glukoz, mg/dl	90,75 ±7,42	88,14 ±6,24	0,16
İnsulin , mU/L	18,26 ±10,7	17,94 ±10,88	0,850
HDL , mg/dl	45,65 ±8,21	44,45 ±9,62	0,395
LDL, mg/dl	85,22 ±30,72	91,4 ±24,2	0,154
Kolesterol, mg/dl	155,62 ±31,8	160,11 ±27,29	0,336
Trigliserit , mg/dl	111,1 ±51,13	118,52 ±61,42	0,407
AST,U/LSD	24,42 ±7,94	24,22 ±7,73	0,825
ALT,U/L	26,24 ±14,29	26,48 ±13,54	0,883

4.5 Subklinik Hipotiroidi insidansı , SH ile cinsiyet ve puberte arasındaki ilişki:

Çalışmaya dahil edilen 300 hastanın %7'sinde (n=21) SH varlığı gözlemlendi. SH gelişen 21 hastanın %61,9'unun(n= 13) erkek, %38,1'nin(n=8) ise kız olduğu tespit edildi. SH ile gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hastaların %39'nün(n=117) pubertal dönemde, %61(n=183) prepubertal dönemde olduğu tespit edildi. SH gelişen 21 hastanın %71,4'nün prepubertal, %28,6'sının ise pubertal dönemde olduğu gözlemlendi. SH gelişimi ile hastaların pubertal evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p> 0,05).

SH olan hastaların obezite sınıfları incelendiğinde %47,6'sının(n=10) obez, %52,4 'ünün(n=11) ciddi obezite sınıfında olduğu görüldü. SH gelişimi ile obezite sınıflaması arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0,05).

Tablo 4.5: SH ile cinsiyet , puberte, obezite sınıflaması arasındaki ilişkisi

	SH var	SH yok	P değeri
Cinsiyet , n (%) Erkek Kız	13 (%61,9) 7 (%38,1)	164 (%58,8) 115(%41,2)	0,779
Puberte, n (%) Prepubertal Pubertal	15 (%71,4) 6 (%28,6)	168 (%60,2) 111 (%39,8)	0,310
Obezite sınıflama , n, (%) Obez Ciddi Obez	10 (%47,6) 11 (%52,4)	150 (%53,8) 129 (%46,2)	0,586

4.6 Subklinik Hipotiroidi ile Laboratuar parmetreleri arasındaki ilişki:

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda çeşitli biyokimyasal laboratuar parametreleri değerlendirmeye alınmıştır. SH olan 21 hastanın laboratuar parametreleri incelendiğinde ; SH varlığı ile TSH yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p< 0,05$). Diğer laboratuar parametleri ile SH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p> 0,05$). SH varlığı ve laboratuar parametreleri arasındaki ilişki tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: SH ile laboratuar parametreleri arası ilişki

	SH var (ortalama ± SD)	SH yok (ortalama ± SD)	P değeri
TSH, mU/L	6,35 ±1,32	2,66 ±0,97	**0,001**
T4, ng/dl	1,13 ±0,17	1,18 ±0,38	0,504
Glukoz, mg/dl	87,93 ±7,09	89,52 ±6,95	0,486
İnsulin , mU/L	17,56 ±12,13	18,4 ±10,71	0,869
HDL , mg/dl	46,80 ±5,40	44,93 ±9,14	0,523
LDL, mg/dl	93,23 ±24,04	88,08 ±27,84	0,569
Kolesterol, mg/dl	153,2 ±29,14	158,23 ±29,68	0,604
Trigliserit , mg/dl	81,44 ±31,39	117,12 ±57,23	0,053
AST,U/L	25,31 ±9,42	24,25 ±7,71	0,553
ALT,U/L	27,42 ±19,4	26,27 ±13,46	0,716

5.TARTIŞMA

Obezite, Amerika Birleşik Devletleri gibi kaynak zengini ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmaktadır. Obezite prevelansı arttıkça , obezite ile ilişkili komorbid durumların prevelansında da artış görüleceğinden, aşırı kilolu ve obez çocukların erken dönemde tespiti önem arz etmektedir (1).

Çocuklarda aşırı kiloluluğun tespitinde 2 yaş ve üzerinde standart ölçüm olarak VKİ kullanılmaktadır. Ancak kilo ve boy, çocuğun yaşına ve cinsiyetine göre değişkenlik gösterdiğinden, CDC tarafından 2000 yılında, 2 ila 20 yaş arasında kullanılmak üzere , VKİ dayalı persentil eğrileri geliştirilmiştir (13-15). Bu eğrilere göre, 85-95 persentil arası fazla kilolu olarak tanımlanır iken, 95 persentil üzeri obez, 95 persentilin %120'si(99 persentil) ya da VKİ≥35kg/m2 olması ciddi obez olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda uzmanlar tarafından obezite tanımının 3 sınıfa ayrılması gerektiği ifade edilmiştir. Buna göre 95 persentilin %120'si sınıf 1 obezite, %120-%140'ı ya da VKİ≥35kg/m2 olması sınıf 2 obezite , ≥%140 ya da VKİ≥40kg/m2 olması sınıf 3 obezite olarak tanımlanmaktadır (14,15,17-19).

Yapılan çalışmalarda , ABD'deki çocuk ve adölesanların yaklaşık 3'te birinin obez olduğu bildirilmiştir (19). 2019 yılında WJ. Morales ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir review'da obezite prevelansının önceki yıllara oranla, gelişmiş ülkelerde %23 , gelişmekte olan ülkelerde ise %13 oranında artış gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmada 5 yaş altındaki çocuklarda obezite prevelansının dünya genelinde %4,8 (31 milyon) den %6,1'e(42 milyon) yükseldiği tespiti yapılmaktadır. Yine aynı çalışmada, mevcut artış trendinin devam etmesi durumunda, 2020 yılında aşırı kilolu ve obez çocuk sayısının 60 milyonu bulacağı, 2025 yılında ise bu sayının 70 milyona ulaşacağı ifade edilmiştir (121).

Skinner ve arkadaşları tarafından ABD'deki çocuklarda obezite ve şiddetli obezite prevelansını tespit amacı ile 1999-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada; değerlendirmeye alınan 3340 çocuğun %35,1'nin(n=1213) aşırı kilolu, %18.5'nin(n=652) sınıf 1 obez , %6'sının(n=213) sınıf 2(şiddetli) obez , %1,9'nun (n=73) ise sınıf 3 (çok şiddetli) obez olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada , 1999-2016 yılları arasında aşırı kiloluluk ve obezite prevelansının artma eğiliminde olduğu ifade edilmiştir (122). Ogden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ABD'de 2013-2016 yılları arasında çocuklardaki obezite prevelansı değerlendirilmiştir. Çalışmada 2013-2016 yılları arasında 2-19 yaş çocuklar arasında obezite prevelansı %17,8 olarak tespit edilmiş ve bu çocukların da

%5,8‘i aşırı obez olarak nitelendirilmiştir. Yine aynı çalışmada, yaşın ve düşük eğitim düzeyine sahip ebeveynler ile yaşamanın, obezite ve ciddi obeziteyi artıran faktörler arasında olduğu ifade edilmiştir (123).

Ülkemizde de çocukluk çağında obezite prevelansını göstermek amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ç. Savaşhan ve arkadaşları tarafından Ankara’da, 6-11 yaş arasındaki 3963 çocuk ve ebeveynlerinin dahil edildiği bir çalışmada; çocukların %11,1‘inin(n=438) kilolu , %7,5’nin(n=299) ise obez olduğu gözlemlenmiştir. Hem anne hem de babası obez olan çocuklarda obezite prevelansı ise % 15,7 olarak tespit edilmiştir (124). Yine İzmir’de ilköğretim 1. Sınıf öğrencileri arasında obezite prevelansını değerlendirmeye yönelik bir çalışmada , obezite prevelansı %20 olarak tespit edilmiş ve erkeklerde, kızlara kıyasla 1,79 oranında daha fazla obezite görüldüğü tespit edilmiştir (125). Yine Kastamonu’da 10-12 yaş arası 480 öğrencinin dahil edildiği bir çalışmada, öğrencilerin % 10,4’ü fazla kilolu, %1,3‘ü ise obez olarak değerlendirilmiştir (126). Kayseri’de ilköğretim öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 1226 öğrencinin %12,7 ‘si aşırı kilolu , % 6,5’i ise obez olarak nitelendirilmiştir. Aynı çalışmada 5-8 yaşları arasında obezitenin yaygın olduğu ifade edilmiştir (127). Bizim çalışmamızda ise ekzojen obez tanısı olan 300 hasta araştırmaya dahil edildi. Yapılan değerlendirme sonucunda bu hastaların % 53,3 ‘ünün(n=160) obez, % 46,7’sinin(n=140) ciddi obez olduğu tespit edildi. Yine bu hastaların obezite şiddeti ile cinsiyetleri ve pubertal dönemleri arasındaki ilişki incelendi. Ancak obezite sınıflaması ile cinsiyet ve pubertal gelişim arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Subklinik hipotiroidi (SH); serum Tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyinin, laboratuvar referans değerinin üzerinde seyrettiği (genellikle 10 mIU/L üzerinde) ancak serum serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin normal düzeyde olduğu klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (5,68).

Yapılan çalışmalar, toplum genelindeki SH prevelansının %1 ila %12,4 arasında değiştiğini göstermektedir (4-8). Erkeklerde %3 kadınlarda ise %8 oranında görülmektedir. 60 yaşın üzerindeki bireylerde oran %15-%18 düzeyine kadar yükselmektedir (70). Bir başka çalışmada SH prevelansının %3-%15 arasında değiştiği , kadın ve yaşlılarda görülme sıklığının daha fazla olduğu ifade edilmiştir (128). Çocuklarda SH prevelansına dair yapılan çalışmalarda sıklığının % 1,7 olduğu ifade edilmektedir (9). L.lazar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; çalışmaya alınan 6 ay ile 15 yaş arasındaki 121,052

çocuğun %2,9'unda rutin tiroid fonksiyon testleri ölçümü esnasında , hafif düzeyde SH tespit edildiği ifade edilmiştir (71).

SH ile obezite arasındaki ilişkiye dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Özellikle çocukluk çağındaki yüksek TSH düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların ekseriyeti obez ve SH olan çocukların dahil edildiği çalışmalardır. Bu çalışmalarda yalnızca komorbiditeye dair risk faktörleri değil , obez çocuklarda SH görülme sıklığı da araştırılmıştır.

Ö.kara tarafından yapılan bir çalışmaya 6 ila 18 yaşları arasında 215 obez çocuk dahil edilmiştir. Çalışma verileri incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen çocukların 77'sinde(%36) SH geliştiği gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların çeşitli laboratuar neticeleri de değerlendirmeye alınmış ve kontrol grubuna kıyasla SH olan çocuklarda serum insülin ve trigliserit değerlerinin daha yüksek , HDL düzeylerinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı bir fark ise saptanmamıştır (129).

H.Y.Jin tarafından yapılan bir çalışmada ise 111 obez çocuğun 27'sinde (%12,8) SH tespit edilmiştir. Hastaların verileri incelendiğinde , total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin SH olan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine VKİ'nin serum TSH konsantrasyonları ile korele olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci ile TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında ise bir ilişki tespit edilememiştir (130). Başka bir çalışmada, 2-18 yaş arası 85 obez, 47 obez olmayan hasta TSH, T4, VKİ ve SH prevelansı açısından değerlendirmeye tabii tutulmuştur. SH gelişim riskinin obez grupta kontrol grubuna kıyasla 2,55 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada, TSH ve T3 düzeylerinin obez grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seyrettiği, T4 düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmediği ifade edilmiştir (131). M. Dahl ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise çalışmaya 6-18 yaş arasında 3006 çocuk dahil edilmiştir. Bu çocukların 1796 tanesi obez diğerleri kontrol grubu olarak alınıştır. Çalışmanın verileri incelendiğinde obez grupta SH gelişim sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine TSH düzeylerinin yaş , cinsiyet ve pubertal gelişim düzeyinden bağımsız olarak VKİ SDS skoru ile korele olduğu gözlemlenmiştir (132). Obez çocuk ve adolesanlarda SH'nin metabolik etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada ise , çalışmaya dahil edilen 404 obez çocuk ve adölesanın 122'sinde(%30) SH geliştiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada SH gelişen grupta non alkolik steatohepatit görülme sıklığının daha fazla olduğu ifade edilmektedir (133). S. Thiagarajan ve arkadaşları tarafından

yapılan bir çalışmada, araştırmaya 5 ila 15 yaş arasında 102 obez çocuk dahil edilmiştir. Çocukların laboratuar verileri incelendiğinde T4 ,TSH ve VKİ arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (134). 55 obez çocuk ve adölesan kız arasında yapılan başka bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların % 10,7'sinde SH tespit edilmiştir. Hastaların laboratuar verileri incelendiğinde T3, TSH ve HDL hariç tüm lipoprotein türlerinin obez grupta , kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (135). Ş. Hızlı ve arkadaşları tarafından 11-15 yaşlarındaki adölesanın dahil edildiği bir çalışmada 218 obez adölesan değerlendirilmiştir. Hastalar karaciğer yağlanması, yaş , cinsiyet ve VKİ yönünden incelenmiş ve 30'unda ultrasonografide karaciğer yağlanması tespit edilmiştir. Karaciğer yağlanması olan hastaların %10'unda SH geliştiği tespit edilmiştir (136). Bizim çalışmamıza ekzojen obezitesi olan 300 hasta dahil edildi. Hastaların SH prevelansı mevcut literatürle uyumlu şekilde % 7 olarak saptandı. SH olan hastaların obezite sınıflaması incelendiğinde 10 hastanın obez, 11 hastanın ciddi obez olduğu görüldü. Çalışmamızda SH ile cinsiyet ve pubertal gelişim evreleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi, Yine çalışmamızın laboratuar verileri incelendiğinde, SH ile TSH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken; T4 , glukoz ,insülin ve diğer parametreler ile SH arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

6. SONUÇLAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6 ila 18 arasındaki 300 ekzojen obez tanılı çocuk ve adölesan arasında SH prevelansı %7 olarak tespit edilmiştir. SH ile ekzojen obezitenin, cinsiyet, yaş, pubertal gelişim ve biokimyasal parametreleri ile ilgili sonuçları ise şöyleydi:

1. Çalışmaya alınan 300 ekzojen obez hastanın %41'i(n=123) kız, %59'u(n=177) erkek idi
2. 300 ekzojen obez hastanın, obezite şiddet değerlendirmesi yapıldığında %53,3 'ünün(n=160) obez, %46,7'sinin(n=140) ciddi obez olduğu tespit edildi.
3. 300 hastanın VKİ ortalaması 28,99±5,16 ,VKİ sds'si 2,27±0,23' tü.
4. Obez hastaların VKİ ortalaması 27,42(±4,53), ciddi obezlerin ise 30,79(±5,26) olarak tespit edildi. VKİ SDS'leri ise sırasıyla obez hastalar için 2,14(±0,14), ciddi obez hastalar için 2,41(±0,23) idi.
5. 160 Obez hastanın %62,5'inin(n=100) prepubertal, %37,5'nin(n=60) pubertal olduğu, ciddi obez hastaların ise %59,3'ünün(n=83) prepubertal, %40,7(n=57) pubertal olduğu tespit edildi. Obezite sınıflaması ile puberte arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. Çalışmaya dahil edilen hastaların obezite sınflamaları ile laboratuar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi.
7. 300 ekzojen obez hastanın %7'sinde(n=21) SH varlığı tespit edildi. SH'si olan 21 hastanın %61,9'unun(n=13) erkek, %38,1'nin(n=8) ise kız olduğu tespit edildi. SH ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
8. Hastaların %39'nun(n=117) pubertal dönemde, % 61(n=183) prepubertal dönemde olduğu tespit edildi. SH'si olan 21 hastanın %71,4'nün prepubertal, % 28,6'sının ise pubertal dönemde olduğu gözlemlendi. SH ile hastaların pubertal evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi.
9. SH'si olan hastaların obezite sınıflaması incelendiğinde %47,6'sının(n=10) obez, % 52,4'ünün(n=11) ciddi obez sınıfında olduğu görüldü. SH varlığı ile obezite sınıflaması arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

10. SH olan 21 hastanın laboratuar parametreleri incelendiğinde; SH varlığı ile laboratuar parametleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Mevcut literatürde çocukluk çağında subklinik hipotiroidi prevelansına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın ülkemizdeki ekzojen obez çocuklar arasında subklinik hipotiroidili çocuk prevelansının tespitine dair verilere katkı sağlayacağını umuyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. Collaborators, G.O., *Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years.* New England Journal of Medicine, 2017. **377**(1): p. 13-27.
2. Xu, S. and Y. Xue, *Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment.* Experimental and therapeutic medicine, 2016. **11**(1): p. 15-20.
3. Jain, V. and A. Singhal, *Catch up growth in low birth weight infants: striking a healthy balance.* Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2012. **13**(2): p. 141-147.
4. Monzani, F., V. Di Bello, N. Caraccio, A. Bertini, D. Giorgi, C. Giusti, et al., *Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(3): p. 1110-1115.
5. Bona, G., F. Prodam, and A. Monzani, *Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat.* Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2013. **5**(Suppl 1): p. 23.
6. Biondi, B. and D.S. Cooper, *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction.* Endocrine reviews, 2008. **29**(1): p. 76-131.
7. Asranna, A., R. Taneja, and B. Kulshreshta, *Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile.* Indian journal of endocrinology and metabolism, 2012. **16**(Suppl 2): p. S347.
8. Rodondi, N., A.B. Newman, E. Vittinghoff, N. de Rekeneire, S. Satterfield, T.B. Harris, et al., *Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death.* Archives of internal medicine, 2005. **165**(21): p. 2460-2466.
9. Wu, T., J.W. Flowers, F. Tudiver, J.L. Wilson, and N. Punyasavatsut, *Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States.* BMC pediatrics, 2006. **6**(1): p. 12.
10. Aggarwal, B. and V. Jain, *Obesity in children: definition, etiology and approach.* The Indian Journal of Pediatrics, 2018. **85**(6): p. 463-471.
11. Organization, W.H., *Obesity and Overweight. Geneva: World Health Organization; 2012*. 2011.
12. Freedman, D.S. and B. Sherry, *The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children.* Pediatrics, 2009. **124**(Supplement 1): p. S23-S34.
13. Javed, A., M. Jumean, M.H. Murad, D. Okorodudu, S. Kumar, V.K. Somers, et al., *Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.* 2015. **10(3)**: p. 234-244.
14. Kumar, S. and A.S. Kelly. *Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2017. Elsevier.
15. Kuczmarski, R.J., *CDC growth charts; United States.* 2000.
16. Organization, W.H. and W.H. Organization, *WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age,*

weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: WHO, 2006. **2007**.

17. Flegal, K.M., R. Wei, C.L. Ogden, D.S. Freedman, C.L. Johnson, and L.R. Curtin, *Characterizing extreme values of body mass index–for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts.* The American journal of clinical nutrition, 2009. **90**(5): p. 1314-1320.
18. Gulati, A.K., D.W. Kaplan, and S.R. Daniels, *Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart.* Pediatrics, 2012. **130**(6): p. 1136-1140.
19. William J Klish, M., Joseph A Skelton, MD, *Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents.* UpToDate®, 2020.
20. Ng, M., T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson, N. Graetz, C. Margono, et al., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* The lancet, 2014. **384**(9945): p. 766-781.
21. Ogden, C.L., M.D. Carroll, B.K. Kit, and K.M. Flega, *Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012.* 2014. **311(8)**: p. 806-814.
22. Nalan, A., P. Kayıhan, E. İRGİL, N. AYDIN, and A. Hürol, *Bursa İli Orhangazi İlçesi 6 Merkez İlköğretim Okulunda 6-14 Yaş Grubu Öğrencilerde Kilo Fazlalığı ve Obezite.* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003. **29**(3): p. 17-20.
23. Öner, N., A. Sari, G. Ekuklu, A. Güzel, S. Karasalihoglu, N. Boris, et al., *Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents.* Swiss medical weekly, 2004. **134**(3536).
24. Dinç, G., G. Saatli, H. Baydur, and C. Özcan, *Hypertension and overweight among Turkish adolescents in a city in Aegean region of Turkey: a strong relationship in a population with a relatively low prevalence of overweight.* Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 2009. **9**(6).
25. Hill, J.O. and J.C. Peters, *Environmental contributions to the obesity epidemic.* Science, 1998. **280**(5368): p. 1371-1374.
26. Swinburn, B., G. Egger, and F. Raza, *Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity.* Preventive medicine, 1999. **29**(6): p. 563-570.
27. Bowman, S.A., S.L. Gortmaker, C.B. Ebbeling, M.A. Pereira, and D.S. Ludwig, *Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey.* Pediatrics, 2004. **113**(1): p. 112-118.
28. Mamun, A.A., D.A. Lawlor, S. Cramb, M. O'Callaghan, G. Williams, and J. Najman, *Do childhood sleeping problems predict obesity in young adulthood? Evidence from a prospective birth cohort study.* American journal of epidemiology, 2007. **166**(12): p. 1368-1373.
29. Hancox, R.J., B.J. Milne, and R. Poulton, *Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study.* The Lancet, 2004. **364**(9430): p. 257-262.

30. Spruijt-Metz, D., C.H. Lindquist, L.L. Birch, J.O. Fisher, and M.I. Goran, *Relation between mothers' child-feeding practices and children's adiposity.* The American journal of clinical nutrition, 2002. **75**(3): p. 581-586.

31. Johnson, S.L. and L.L. Birch, *Parents' and children's adiposity and eating style.* Pediatrics, 1994. **94**(5): p. 653-661.

32. Cutting, T.M., J.O. Fisher, K. Grimm-Thomas, and L.L. Birch, *Like mother, like daughter: familial patterns of overweight are mediated by mothers' dietary disinhibition.* The American journal of clinical nutrition, 1999. **69**(4): p. 608-613.

33. Shah, P., A. Misra, N. Gupta, D.K. Hazra, R. Gupta, P. Seth, et al., *Improvement in nutrition-related knowledge and behaviour of urban Asian Indian school children: findings from the 'Medical education for children/Adolescents for Realistic prevention of obesity and diabetes and for healthy aGeing'(MARG) intervention study.* British Journal of Nutrition, 2010. **104**(3): p. 427-436.

34. French, S.A. and H. Wechsler, *School-based research and initiatives: fruit and vegetable environment, policy, and pricing workshop.* Preventive Medicine, 2004. **39**: p. 101-107.

35. Niranjan, U. and N.P. Wright, *Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children?* Bmj, 2016. **352**.

36. Verma, N. and V. Jain, *Iatrogenic cushing syndrome.* Indian pediatrics, 2012. **49**(9): p. 765-765.

37. Crocker, M.K. and J.A. Yanovski, *Pediatric obesity: etiology and treatment.* Pediatric Clinics, 2011. **58**(5): p. 1217-1240.

38. Gönç, N., *Obezitenin endokrin sonuçları.* Katkı pediatri dergisi, 2000. **21**(4): p. 513-517.

39. Mason, K., L. Page, and P.G. Balikcioglu, *Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children.* Pediatric annals, 2014. **43**(9): p. e218-e224.

40. Reinehr, T., A. Hinney, G. De Sousa, F. Austrup, J. Hebebrand, and W. Andler, *Definable somatic disorders in overweight children and adolescents.* The Journal of pediatrics, 2007. **150**(6): p. 618-622. e5.

41. Speiser, P.W., M. Rudolf, H. Anhalt, C. Camacho-Hubner, F. Chiarelli, A. Eliakim, et al., *Obesity Consensus Working Group Childhood obesity.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(3): p. 1871-87.

42. Dubern, B., S. Bisbis, H. Talbaoui, J. Le Beyec, P. Tounian, J.-M. Lacorte, et al., *Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity.* The Journal of pediatrics, 2007. **150**(6): p. 613-617. e1.

43. Vaisse, C., K. Clement, E. Durand, S. Hercberg, B. Guy-Grand, and P. Froguel, *Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity.* The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(2): p. 253-262.

44. Farooqi, I.S. and S. O'Rahilly, *20 years of leptin: human disorders of leptin action.* Journal of Endocrinology, 2014. **223**(1): p. T63-T70.

45. Reekie, J., S. Hosking, C. Prakash, K.T. Kao, M. Juonala, and M. Sabin, *The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents.* Obesity Reviews, 2015. **16**(7): p. 566-580.

46. Huscher, D., K. Thiele, E. Gromnica-Ihle, G. Hein, W. Demary, R. Dreher, et al., *Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects.* Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(7): p. 1119-1124.

47. Skinner, A.C., E.M. Perrin, L.A. Moss, and J.A. Skelton, *Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(14): p. 1307-1317.

48. Copeland, K.C., P. Zeitler, M. Geffner, C. Guandalini, J. Higgins, K. Hirst, et al., *Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(1): p. 159-167.

49. Group, T.S., *A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(24): p. 2247-2256.

50. Group, T.S., *Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial.* Diabetes Care, 2013. **36**(6): p. 1735-1741.

51. Friedemann, C., C. Heneghan, K. Mahtani, M. Thompson, R. Perera, and A.M. Ward, *Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis.* Bmj, 2012. **345**: p. e4759.

52. Weiss, R., J. Dziura, T.S. Burgert, W.V. Tamborlane, S.E. Taksali, C.W. Yeckel, et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.* New England journal of medicine, 2004. **350**(23): p. 2362-2374.

53. Calcaterra, V., C. Klersy, T. Muratori, S. Telli, C. Caramagna, F. Scaglia, et al., *Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity.* Clinical endocrinology, 2008. **68**(6): p. 868-872.

54. Crowley, D.I., P.R. Khoury, E.M. Urbina, H.M. Ippisch, and T.R. Kimball, *Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index.* The Journal of pediatrics, 2011. **158**(5): p. 709-714. e1.

55. Kaplowitz, P.B., E.J. Slora, R.C. Wasserman, S.E. Pedlow, and M.E. Herman-Giddens, *Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race.* Pediatrics, 2001. **108**(2): p. 347-353.

56. Legro, R.S., S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann, K.M. Hoeger, M.H. Murad, R. Pasquali, et al., *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(12): p. 4565-4592.

57. Kalra, M. and T. Inge, *Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea in adolescents.* Paediatric respiratory reviews, 2006. **7**(4): p. 260-267.

58. Spilsbury, J.C., A. Storfer-Isser, C.L. Rosen, and S. Redline, *Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence.* Sleep, 2015. **38**(1): p. 23-29.

59. Verhulst, S.L., N. Schrauwen, D. Haentjens, B. Suys, R.P. Rooman, L. Van Gaal, et al., *Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution.* Archives of disease in childhood, 2007. **92**(3): p. 205-208.

60. Papoutsakis, C., K.N. Priftis, M. Drakouli, S. Prifti, E. Konstantaki, M. Chondronikola, et al., *Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence.* Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2013. **113**(1): p. 77-105.

61. Lavine, J.E. and J.B. Schwimmer, *Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population.* Clinics in liver disease, 2004. **8**(3): p. 549.

62. Sawyer, M.G., T. Harchak, M. Wake, and J. Lynch, *Four-year prospective study of BMI and mental health problems in young children.* Pediatrics, 2011. **128**(4): p. 677-684.

63. Schwimmer, J.B., T.M. Burwinkle, and J.W. Varni, *Health-related quality of life of severely obese children and adolescents.* Jama, 2003. **289**(14): p. 1813-1819.

64. Griffiths, L.J., D. Wolke, A.S. Page, and J. Horwood, *Obesity and bullying: different effects for boys and girls.* Archives of disease in childhood, 2006. **91**(2): p. 121-125.

65. Gortmaker, S.L., A. Must, J.M. Perrin, A.M. Sobol, and W.H. Dietz, *Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood.* New England journal of medicine, 1993. **329**(14): p. 1008-1012.

66. Yosipovitch, G., A. DeVore, and A. Dawn, *Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **56**(6): p. 901-916.

67. Brara, S.M., C. Koebnick, A.H. Porter, and A. Langer-Gould, *Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity.* The Journal of pediatrics, 2012. **161**(4): p. 602-607.

68. Radetti, G., M. Maselli, F. Buzi, A. Corrias, A. Mussa, P. Cambiaso, et al., *The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up.* Clinical endocrinology, 2012. **76**(3): p. 394-398.

69. Canaris, G.J., N.R. Manowitz, G. Mayor, and E.C. Ridgway, *The Colorado thyroid disease prevalence study.* Archives of internal medicine, 2000. **160**(4): p. 526-534.

70. Villar, H.C.C.E., H. Saconato, O. Valente, and Á.N. Atallah, *Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(3).

71. Lazar, L., R.B.-D. Frumkin, E. Battat, Y. Lebenthal, M. Phillip, and J. Meyerovitch, *Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(5): p. 1678-1682.

72. Salerno, M., D. Capalbo, M. Cerbone, and F. De Luca, *Subclinical hypothyroidism in childhood—current knowledge and open issues.* Nature Reviews Endocrinology, 2016. **12**(12): p. 734.

73. Gopalakrishnan, S., P.K. Chugh, M. Chhillar, V.K. Ambardar, M. Sahoo, and R. Sankar, *Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study.* Pediatrics, 2008. **122**(3): p. e670-e674.

74. Deladoey, J., J. Ruel, Y. Giguere, and G. Van Vliet, *Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study*

in Quebec. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(8): p. 2422-2429.

75. Korada, S.M., M. Pearce, M.P.W. Platt, E. Avis, S. Turner, H. Wastell, et al., *Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold.* Archives of disease in childhood, 2010. **95**(3): p. 169-173.

76. Rabbiosi, S., M.C. Vigone, F. Cortinovis, I. Zamproni, L. Fugazzola, L. Persani, et al., *Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(4): p. 1395-1402.

77. Leonardi, D., N. Polizzotti, A. Carta, R. Gelsomino, L. Sava, R. Vigneri, et al., *Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(7): p. 2679-2685.

78. Nicoletti, A., M. Bal, G. De Marco, L. Baldazzi, P. Agretti, S. Menabo, et al., *Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(11): p. 4187-4194.

79. Cassio, A., A. Nicoletti, A. Rizzello, E. Zazzetta, M. Bal, and L. Baldazzi, *Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: when to investigate, clinical effects, and treatment.* Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2013. **5**(Suppl 1): p. 29.

80. Tenenbaum-Rakover, Y., S. Almashanu, O. Hess, O. Admoni, A. Hag-Dahood Mahameed, N. Schwartz, et al., *Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene.* Thyroid, 2015. **25**(3): p. 292-299.

81. De Marco, G., P. Agretti, L. Montanelli, C. Di Cosmo, B. Bagattini, M. De Servi, et al., *Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(8): p. E1335-E1339.

82. King, K., C. O'Gorman, and S. Gallagher, *Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review.* Irish journal of medical science, 2014. **183**(1): p. 1-6.

83. Gibson, P., R. Newton, K. Selby, D. Price, K. Leyland, and G. Addison, *Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades.* Archives of disease in childhood, 2005. **90**(6): p. 574-578.

84. Mantovani, G., A. Spada, and F.M. Elli, *Pseudohypoparathyroidism and G s α–cAMP-linked disorders: current view and open issues.* Nature Reviews Endocrinology, 2016. **12**(6): p. 347-356.

85. Zimmermann, M.B., *Iodine deficiency.* Endocrine reviews, 2009. **30**(4): p. 376-408.

86. Rosene, M.L., G. Wittmann, R. Arrojo e Drigo, P.S. Singru, R.M. Lechan, and A.C. Bianco, *Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment.* Endocrinology, 2010. **151**(12): p. 5961-5970.

87. Tomer, Y. and F. Menconi, *Interferon induced thyroiditis.* Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2009. **23**(6): p. 703-712.

88. Benedetti, M.S., R. Whomsley, E. Baltes, and F. Tonner, *Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction.* European journal of clinical pharmacology, 2005. **61**(12): p. 863-872.

89. Ishiguro, H., Y. Yasuda, Y. Tomita, T. Shinagawa, T. Shimizu, T. Morimoto, et al., *Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(12): p. 5981-5986.

90. Ostroumova, E., A. Brenner, V. Oliynyk, R. McConnell, J. Robbins, G. Terekhova, et al., *Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian–American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident (1998–2000).* Environmental health perspectives, 2009. **117**(5): p. 745-750.

91. Ostroumova, E., A. Rozhko, M. Hatch, K. Furukawa, O. Polyanskaya, R.J. McConnell, et al., *Measures of thyroid function among Belarusian children and adolescents exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl nuclear plant.* Environmental health perspectives, 2013. **121**(7): p. 865-871.

92. Reinehr, T., *Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent.* Current opinion in pediatrics, 2011. **23**(4): p. 415-420.

93. Reinehr, T., A. Isa, G. De Sousa, R. Dieffenbach, and W. Andler, *Thyroid hormones and their relation to weight status.* Hormone Research in Paediatrics, 2008. **70**(1): p. 51-57.

94. Wolters, B., N. Lass, and T. Reinehr, *TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children.* European journal of endocrinology, 2013. **168**(3): p. 323-329.

95. Reinehr, T., *Obesity and thyroid function.* Molecular and cellular endocrinology, 2010. **316**(2): p. 165-171.

96. Pacifico, L., C. Anania, F. Ferraro, G.M. Andreoli, and C. Chiesa, *Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity.* Clinica Chimica Acta, 2012. **413**(3-4): p. 396-405.

97. Rapa, A., A. Monzani, S. Moia, D. Vivenza, S. Bellone, A. Petri, et al., *Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(7): p. 2414-2420.

98. Cooper, D.S. and B. Biondi, *Subclinical thyroid disease.* The Lancet, 2012. **379**(9821): p. 1142-1154.

99. Cerbone, M., C. Bravaccio, D. Capalbo, M. Polizzi, M. Wasniewska, D. Cioffi, et al., *Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism.* European Journal of Endocrinology, 2011. **164**(4): p. 591-597.

100. Chase, H., S. Garg, R. Cockerham, W. Wilcox, and P. Walravens, *Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes.* Diabetic Medicine, 1990. **7**(4): p. 299-303.

101. Radetti, G., E. Gottardi, G. Bona, A. Corrias, S. Salardi, and S. Loche, *The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children.* The Journal of pediatrics, 2006. **149**(6): p. 827-832.

102. Wasniewska, M., M. Salerno, A. Cassio, A. Corrias, T. Aversa, G. Zirilli, et al., *Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence.* European Journal of Endocrinology, 2009. **160**(3): p. 417.

103. Di Mase, R., M. Cerbone, N. Improda, A. Esposito, D. Capalbo, C. Mainolfi, et al., *Bone health in children with long–term idiopathic subclinical hypothyroidism.* Italian journal of pediatrics, 2012. **38**(1): p. 56.

104. Kahaly, G.J. and W.H. Dillmann, *Thyroid hormone action in the heart.* Endocrine reviews, 2005. **26**(5): p. 704-728.

105. Cappola, A.R. and P.W. Ladenson, *Hypothyroidism and atherosclerosis.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(6): p. 2438-2444.

106. Gencer, B., T.-H. Collet, V. Virgini, D.C. Bauer, J. Gussekloo, A.R. Cappola, et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts.* Circulation, 2012. **126**(9): p. 1040-1049.

107. Chaker, L., C. Baumgartner, W.P. Den Elzen, M.A. Ikram, M.R. Blum, T.-H. Collet, et al., *Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(6): p. 2181-2191.

108. Berenson, G.S., S.R. Srinivasan, and T.A. Nicklas, *Atherosclerosis: a nutritional disease of childhood.* The American journal of cardiology, 1998. **82**(10): p. 22-29.

109. Cerbone, M., D. Capalbo, M. Wasniewska, G. Mattace Raso, S. Alfano, R. Meli, et al., *Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(8): p. 2697-2703.

110. Marwaha, R.K., N. Tandon, M. Garg, R. Kanwar, A. Sastry, A. Narang, et al., *Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population.* Clinical biochemistry, 2011. **44**(14-15): p. 1214-1217.

111. Horn, S. and H. Heuer, *Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers.* Molecular and cellular endocrinology, 2010. **315**(1-2): p. 19-26.

112. Pérez-Lobato, R., R. Ramos, J. Arrebola, I. Calvente, O. Ocon-Hernandez, C. Dávila-Arias, et al., *Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age.* European journal of endocrinology, 2015. **172**(2): p. 129-139.

113. Ergür, A.T., Y. Taner, E. Ata, E. Melek, E.E. Bakar, and T. Sancak, *Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism.* Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2012. **4**(1): p. 21.

114. Nader, N.S., R.S. Bahn, M.D. Johnson, A.L. Weaver, R. Singh, and S. Kumar, *Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population.* Thyroid, 2010. **20**(12): p. 1333-1339.

115. Javed, A., P.B. Balagopal, A. Vella, P.R. Fischer, F. Piccinini, C. Dalla Man, et al., *Association between thyrotropin levels and insulin sensitivity in euthyroid obese adolescents.* Thyroid, 2015. **25**(5): p. 478-484.

116. Zhang, J., R. Jiang, L. Li, P. Li, X. Li, Z. Wang, et al., *Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents.* International journal of endocrinology, 2014. **2014**.

117. Sawicka, B., A. Bossowski, M. Szalecki, J. Wysoka, A. Koput, B. Żelazowska-Rutkowska, et al., *Relationship between metabolic parameters and thyroid hormones and the level of gastric peptides in children with autoimmune thyroid diseases.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2010. **23**(4): p. 345-354.

118. Bossowski, A., B. Sawicka, M. Szalecki, A. Koput, J. Wysocka, and B. Żelazowska-Rutkowska, *Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2010. **23**(4): p. 369-377.

119. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls.* Archives of disease in childhood, 1969. **44**(235): p. 291.

120. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys.* Archives of disease in childhood, 1970. **45**(239): p. 13-23.

121. Morales Camacho, W.J., J.M. Molina Díaz, S. Plata Ortiz, J.E. Plata Ortiz, M.A. Morales Camacho, and B.P. Calderón, *Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment.* Diabetes/metabolism research and reviews, 2019. **35**(8): p. e3203.

122. Skinner, A.C., S.N. Ravanbakht, J.A. Skelton, E.M. Perrin, and S.C. Armstrong, *Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2016.* Pediatrics, 2018. **141**(3).

123. Ogden, C.L., C.D. Fryar, C.M. Hales, M.D. Carroll, Y. Aoki, and D.S. Freedman, *Differences in obesity prevalence by demographics and urbanization in US children and adolescents, 2013-2016.* Jama, 2018. **319**(23): p. 2410-2418.

124. Savaşhan, Ç., M. Erdal, O. Sarı, and Ü. Aydoğan, *İlkokul çağındaki çocuklarda obezite görülme sıklığı ve risk faktörleri.* Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 2015. **19**(1): p. 14-21.

125. Özilbey, P. and G. Ergör, *İzmir İli Güzelbahçe İlçesi'nde ilköğretim öğrencilerinde obezite prevalansı ve beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi.* Türkiye Halk Sağlığı Dergisi, 2015. **13**(1): p. 30-39.

126. Metinoğlu, İ., S. Pekol, and Y. Metinoğlu, *Kastamonu'da 10-12 yaş grubu öğrencilerde obezite prevalansı ve etkileyen faktörler.* Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012. **3**(2): p. 117-23.

127. Öztürk, A. and S. Aktürk, *İlköğretim öğrencilerinde obezite prevalansı ve ilişkili risk faktörleri.* TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011. **10**(1).

128. Gosi, S.K.Y. and V.V. Garla, *Subclinical hypothyroidism.* 2019.

129. Kara, O., *Influence of subclinical hypothyroidism on metabolic parameters in obese children and adolescents.* Clinical and Experimental Pediatrics, 2020. **63**(3): p. 110.

130. Jin, H., *Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome.* Journal of paediatrics and child health, 2018. **54**(9): p. 975-980.

131. Torun, E., E. Cindemir, I.T. Özgen, and F. Öktem, *Subclinical hypothyroidism in obese children/Obez çocuklarda subklinik hipotiroidi.* Dicle Tip Dergisi, 2013. **40**(1): p. 5.

132. Dahl, M., J.D. Ohrt, C.E. Fonvig, J.T. Kloppenborg, O. Pedersen, T. Hansen, et al., *Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents.* J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017. **9**(1): p. 8-16.

133. Patel, R., C. Dave, S. Mehta, H. Mendpara, R. Shukla, and A. Bajpai, *Metabolic Impact of Subclinical Hypothyroidism in Obese Children and Adolescents.* The Indian Journal of Pediatrics, 2020: p. 1-4.

134. Thiagarajan, S., T.A. Babu, and R. Balaji, *Subclinical Hypothyroidism in Obese South Indian Children.* The Indian Journal of Pediatrics, 2019. **86**(7): p. 662-662.

135. Emokpae, M., S. Adeleke, and H. Uwumarongie, *Subclinical hypothyroidism in childhood obesity and its correlation with lipoproteins.* African Journal of Medicine and Medical Sciences, 2011. **40**(4): p. 361-365.

136. HIZLI, Ş., N. Arslan, A. Abaci, and B. Büyükgebiz, *Subclinical hypothyroidism in obese Turkish adolescents: the relationship with anthropometry and fatty liver.* Turkish Journal of Medical Sciences, 2010. **40**(2): p. 287-292.