



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA SERUM SELENYUM  
DÜZEYİNİN TİROİD FONKSİYONLARI VE İNSÜLİN REZİSTANSI İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Gonca KOLUKISA**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2022**





**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA SERUM SELENYUM  
DÜZEYİNİN TİROİD FONKSİYONLARI VE İNSÜLİN REZİSTANSI İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Gonca KOLUKISA**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜR**

**ANKARA**

**2022**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, mesleki bilgi ve deneyimlerimi artırmamda bana sayısız katkı sağlayan, sadece bir öğretim üyesi olarak değil hayata dair her alanda yol gösterici olan ve ışığı ile yolumu aydınlatan, mesleğe olan sevgimi artıran ve mesleki çalışma ve araştırmalarımızı her zaman heyecan ve zevkle gerçekleştirmemi sağlayan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, yanında çalışmaktan dolayı kendimi hep şanslı hissettiğim ve onur duyduğum, tezimin her aşamasında bilimsel katkıları ile bana destek olan çok değerli tez hocam ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜR'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. S. Ümit SARICI'ya, bilgilerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Cüneyt ENSARİ ve Prof. Dr. Leman Gülsan YAVUZ'a, güleryüzü ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, bilgi ve becerisinin yanı sıra bir abla olarak her zaman destek olan sevgili, kıymetli hocam Doç. Dr. Demet SOYLU'ya ve Çocuk Nöroloji yaklaşımını öğretirken sevdiren, bilgi, beceri ve deneyimlerimden faydalanma şansını yakaladığım sevgili ablam ve değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Çiğdem GENÇ SEL'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
KISALTMALAR .....	ix
ÖZET .....	x
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. OBEZİTE .....	4
2.1.1. Obezitenin Tanımı .....	4
2.1.2. Obezitenin Prevalansı .....	4
2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması .....	5
2.1.4. Obezite Tanı Koyma Yöntemleri .....	9
2.1.5. Obezitenin Patofizyolojisi .....	12
2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları ve Komorbiditeleri .....	13
2.1.6.1. Obezite Komplikasyonlarının Mekanizması .....	15
2.1.6.2. Kardiyovasküler Komplikasyonlar .....	16
2.1.6.3. Endokrinolojik Komplikasyonlar .....	18
2.1.6.4. Solunum Sistemi Etkileri .....	27
2.1.6.5. Bağışıklık Sistemi .....	28
2.1.6.6. Gastrointestinal Sistem .....	28
2.1.6.7. Mortalite ve Morbidite .....	28

2.1.6.8. Nörolojik ve Psikososyal Komplikasyonlar .....	29
2.2. SELENYUM .....	29
2.2.1. Selenyum Kaynakları ve Dağılımı .....	29
2.2.2. Selenyum Metabolizması ve Fizyopatolojisi .....	32
2.2.3. Selenyum Eksikliği ve Toksisitesi .....	36
2.2.4. Selenoproteinler ve Selenoproteinlerin Vücuttaki Görevleri.....	38
2.2.4.1. Glutasyon Peroksidazlar.....	40
2.2.4.2. Tiyoredoksin Redüktaz .....	41
2.2.4.3. İyodotironin Deiyodinaz .....	42
2.2.4.4. Diğer Selenoproteinler .....	44
2.3. SELENYUM VE METABOLİK HASTALIKLAR.....	44
2.3.1. Obezite ve Selenyum .....	44
2.3.2. Selenyum ve Oksidatif Stres .....	45
2.3.3. Selenyum ve İmmün Sistem.....	46
2.3.4. Selenyum ve Tiroid Hastalıkları.....	46
2.3.5. Selenyum ve Adipoz Doku .....	49
2.3.6. Selenyum ve Diyabetes Mellitus .....	50
2.3.7. Selenyum ve Mortalite.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	53
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ .....	53
3.2. LABORATUVAR TESTLERİ .....	54
3.3. OLGULARIN METABOLİK DEĞERLENDİRME GRUP DAĞILIMLARI .....	55
3.3.1. Glukoz Metabolizması .....	56
3.2. VERİ ANALİZİ.....	58

4. BULGULAR.....	60
4.1. GRUPLARIN İNCELENMESİ.....	60
4.2. OLGULARIN METABOLİK DEĞERLENDİRİLMESİ .....	62
4.2.1. Obez ve Kontrol Grupları Arasında Glukoz Metabolizmasının Değerlendirilmesi.....	63
4.2.2. Obez ve Kontrol Grubunda Tiroid Metabolizması Değerlendirilmesi.....	64
4.2.3. Obez ve Kontrol Gruplarında Lipid Metabolizması Değerlendirilmesi.....	66
4.3. SELENYUM METABOLİZMA DEĞERLENDİRİLMESİ .....	67
4.3.1. Grup 1 ve Grup 2'nin Glukoz Metabolizması Değerlendirilmesi.....	71
4.3.2. Grup 1 ve Grup 2'de Tiroid Metabolizması Değerlendirilmesi.....	75
4.3.3. Grup 1 ve Grup 2'de Lipid Metabolizması Değerlendirilmesi.....	80
5. TARTIŞMA .....	85
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	95
7. KAYNAKLAR.....	102
8. EKLER .....	127
Ek-1: Obez Hasta Takip Formu.....	127

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Sekonder obezite nedenleri .....	8
<b>Tablo 2:</b> Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması .....	10
<b>Tablo 3:</b> Obezitenin komplikasyonları <sup>33</sup> .....	14
<b>Tablo 4:</b> Bazı besinlerin selenyum içerikleri <sup>66</sup> .....	31
<b>Tablo 5:</b> Selenoproteinler ve vücuttaki görevleri .....	39
<b>Tablo 6:</b> Glutasyon peroksidazlar ve görevleri .....	41
<b>Tablo 7:</b> Tiodoksin redüktazlar ve görevleri .....	42
<b>Tablo 8:</b> İdotironin deiyodinazlar ve görevleri.....	43
<b>Tablo 9:</b> Olguların Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri .....	54
<b>Tablo 10:</b> Olguların metabolik değerlendirme grupları .....	55
<b>Tablo 11:</b> OGTT değerlendirilmesi ve HbA1c.....	56
<b>Tablo 12:</b> Dünya Sağlık Örgütü – 1999 (DSÖ) kriterlerine göre çocuklara uyarlanmış metabolik sendrom kriterleri <sup>129</sup> .....	58
<b>Tablo 13:</b> Obez ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı .....	60
<b>Tablo 14:</b> Obez ve kontrol gruplarının antropometrik değerlerin karşılaştırılması .....	61
<b>Tablo 15:</b> Obez ve kontrol grubun pubertal dağılımı .....	62
<b>Tablo 16:</b> Gruplara göre biyokimyasal ve hormonal değerlerin karşılaştırılması .....	62
<b>Tablo 17:</b> Obez ve kontrol grupta glukoz parametrelerinin karşılaştırılması	63
<b>Tablo 18:</b> Obez olgularda glukoz metabolizma bozukluklarının dağılımı.....	64
<b>Tablo 19:</b> Obez ve kontrol grupta tiroid metabolizması parametrelerinin karşılaştırılması .....	65
<b>Tablo 20:</b> Gruplara göre tiroid volüm artışı dağılımının karşılaştırılması .....	65

<b>Tablo 21:</b> Obez olgularda tiroid metabolizma bozukluklarının dağılımı .....	66
<b>Tablo 22:</b> Obez ve kontrol grupta lipid metabolizması parametrelerinin karşılaştırılması .....	66
<b>Tablo 23:</b> Obez olgularda lipid metabolizma bozukluklarının dağılımı.....	67
<b>Tablo 24:</b> Gruplara göre SSD düşüklüğü dağılımının karşılaştırılması.....	67
<b>Tablo 25:</b> SSD düşüklüğü tahmini lojistik regresyon analizi .....	68
<b>Tablo 26:</b> Grup 1 ve Grup 2'nin sosyodemografik özellikleri .....	68
<b>Tablo 27:</b> Grup 1 ve Grup 2'nin antropometrik değerlerinin karşılaştırılması .....	69
<b>Tablo 28:</b> Grup 1 ve Grup 2'de puberte arasındaki ilişki/durumu .....	69
<b>Tablo 29:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması .....	70
<b>Tablo 30:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında kan glukoz parametrelerinin karşılaştırılması .....	71
<b>Tablo 31:</b> Obez olgularda serum selenyum düzeyi ile kan glukoz parametreleri arasındaki korelasyonlar .....	72
<b>Tablo 32:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında glukoz homeostaz bozukluklarının karşılaştırılması .....	75
<b>Tablo 33:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında tiroid hormon parametrelerinin karşılaştırılması .....	76
<b>Tablo 34:</b> Obez olgularda serum Se değeri ile tiroid değerleri arasındaki korelasyonlar.....	76
<b>Tablo 35:</b> Tiroid volüm artışı tahmini lojistik regresyon analizi.....	77
<b>Tablo 36:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında tiroid metabolizma bozukluklarının karşılaştırılması .....	78
<b>Tablo 37:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında yaşa göre tiroid volüm artışlarının karşılaştırılması .....	80

<b>Tablo 38:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında kan lipid parametrelerinin karşılaştırılması .....	80
<b>Tablo 39:</b> Obez çocuklarda serum Se değeri ile kan lipid değerleri arasındaki korelasyonlar .....	81
<b>Tablo 40:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında dislipidemi ilişkisi.....	81
<b>Tablo 41:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında Metabolik Sendrom ilişkisi.....	82
<b>Tablo 42:</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında hepatosteatoz varlığının karşılaştırılması .....	82
<b>Tablo 43:</b> Eğri altındaki alanlar .....	84

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b>	Obezitede insülün direnci mekanizması .....	22
<b>Şekil 2:</b>	Selenyum metabolizması.....	33
<b>Şekil 3:</b>	SSD düzeyine göre insülin düzeyi .....	73
<b>Şekil 4:</b>	Selenyum düzeyine göre HOMA-IR düzeyi .....	73
<b>Şekil 5:</b>	Selenyum düzeyine göre HbA1c düzeyi .....	74
<b>Şekil 6:</b>	HOMA-IR için eğri atındaki alanlar.....	83



## KISALTMALAR

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AgRP</b>	: aguti ilişkili protein
<b>ARC</b>	: Arkuat çekirdek
<b>DKB</b>	: Diyasyolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatic Model Assessment-Insulin Rezistance
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>IDL</b>	: Intermediate Density Lipoprotein
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
<b>PEM</b>	: Protein Enerji Malnütrisyonu
<b>POMC</b>	: Pro-opiomelanokortin
<b>RAAS</b>	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
<b>Se</b>	: Selenyum
<b>SSD</b>	: Serum Selenyum Düzeyi
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein
<b>MSH</b>	: $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon

## ÖZET

### **Obez Çocuk ve Adölesanlarda Serum Selenyum Düzeyinin Tiroid Fonksiyonları ve İnsülin Rezistansı ile İlişkisi**

**Giriş ve Amaç:** Selenyum, antioksidan savunmada, tiroid hormon metabolizmasında, enzimlerin ve proteinlerin redoks kontrolünde önemli rolleri olan ve insanlar için önemli bir eser elementtir. Fazla kilolu veya obez olan kişilerin genellikle daha zayıf antioksidan korumaya sahip oldukları ve obezitede oksidatif stres düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Bu çalışma ile obezite tanısı alan çocuk ve adölesanların serum selenyum düzeylerinin değerlendirilmesi ve metabolik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Şubat 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doktor Rıdvan Ege Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'ne başvuran 2-17 yaş aralığındaki çocuk ve adölesanlar dahil edilmiştir. Tüm olgularda, ayrıntılı anamnez, antropometrik değerlendirme, detaylı fizik ve puberte muayeneleri yapılarak; glukoz homeostaz tetkikleri, karaciğer, lipid ve tiroid fonksiyon testleri ile nutrisyonel durumu değerlendiren tetkikler istendi. Bu çalışma kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışma iki gruptan oluşmaktadır; hasta grubu; yaşa göre kilosu 95 persentil ve üstünde olan çocuklar (n:122), kontrol grubu; obezitesi olmayan sağlıklı çocuklar (n:60). Bu çalışmada obez ve obez olmayan gruplarda selenyum düzeyleri ve selenyum düzeylerinin; metabolik parametrelerden glukoz homeostazı, tiroid işlevleri, lipid metabolizması, metabolik sendrom ve karaciğer yağlanmasına etkileri araştırıldı. Analizlerde Ki-kare testi, Mann Whitney U testi, t testi, binary lojistik regresyon analizi, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen çocukların yaş ortalaması  $11,50 \pm 3,50$  (min: 2,5-max:17,6) yıldır. Selenyum düşüklüğü oranı obezlerde %50.8 iken kontrol grubunda %35'tir. Obezitenin selenyum düşüklüğü üstündeki etkisini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin sonucuna göre obezlerde normal kilolulara göre selenyum düşüklüğü riski 1.9 kat artmış olarak bulunmuştur. Obez olgularda; açlık insülin, insülin direnci parametresi HOMA-IR, HbA1c ve tokluk kan glukozunun selenyum düşüklüğü olan grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Selenyum düzeyi düşük obez çocuklarda insülin direnci ve subklinik hipotiroidi görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tiroid volüm artışının selenyumu düşük obez grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Selenyum düşüklüğü olanlarda normal olanlara göre tiroid volümü artma riski 3.59 kat fazla bulunmuştur. Obez çocuklarda selenyum ile kan şekeri parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri, insülin ve HbA1c arasında istatistiksel olarak önemli negatif yönde, zayıf bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Çocukluk çağı obezitesinde gelişen metabolik disregülasyonun serum selenyum düzeyi üstünde olumsuz etkisinin olduğu ve selenyum düzeyi düşüklüğünün de kan glukoz parametreleri, tiroid volümü ve subklinik hipotiroidi görülme sıklığı üstünde etkili olduğu görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** selenyum, kan şekeri, tiroid disfonksiyonu, insülin direnci, obezite, obezite komplikasyonları



## ABSTRACT

The Relationship of Serum Selenium Level with Thyroid Functions and Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents

**Introduction and Aim:** Selenium is an important trace element which has crucial roles in antioxidant defense, thyroid hormone metabolism, redox control of enzymes and proteins. It is known that overweight and obese people generally have weaker antioxidant protection and oxidative stress levels increase with obesity. With this study, it is aimed to evaluate the serum selenium levels of children and adolescents diagnosed with obesity and analyze its relationship with metabolic parameters.

**Materials and Methods:** We included the children and adolescents between the ages of 2-17 who applied to Ufuk University Faculty of Medicine Doctor Ridvan Ege Hospital Department of Pediatric Endocrinology between February 2018 and December 2021 in our study. Detailed anamnesis, anthropometric evaluations, detailed physical and pubertal examinations were made in all cases; glucose homeostasis tests, liver, lipid and thyroid function tests and nutritional status evaluation tests were requested from the participants. This study is a cross-sectional study. The study contains two groups; patient group; children who are in the 95 percentile and above for weight (n:122), control group; healthy non-obese children (n:60). In this study, selenium levels in obese and non-obese groups and the effects of selenium levels on glucose homeostasis, thyroid functions, lipid metabolism, metabolic syndrome and liver fat were investigated. Chi-square test, Mann Whitney U test, t test, binary logistic regression analysis, Spearman correlation analysis were used in the analysis. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically important

**Results:** The mean age of the children included in our study was  $11.50 \pm 3.50$  (min: 2.5-max: 17.6) years. The rates of low selenium level in the obese group and the control group were 50.8% and 35% respectively. According to the results of the logistic regression analysis established to estimate the effect of obesity on low selenium level, the risk of low selenium level in obese children was found to be 1.9 times higher than the children with normal weight. Fasting insulin, insulin resistance parameter HOMA-IR, HbA1c and postprandial blood glucose were found to be statistically significantly higher in children with low selenium levels. It was seen that the incidence of insulin resistance and subclinical hypothyroidism is higher in obese children with low selenium levels. The increase in thyroid volume was found to be statistically importantly higher in the obese group with low selenium levels. The risk of increased thyroid volume was found to be 3.59 times higher in the patients with low selenium levels compared to the ones with normal selenium levels. The correlations between selenium and blood glucose parameters in obese children were evaluated and it was found that there was a statistically

significantly negative weak correlation between fasting blood glucose, insulin and HbA1c.

**Conclusion:** It is seen that metabolic dysregulation developing in childhood obesity has a negative effect on serum selenium levels and blood glucose parameters, thyroid volume and the incidence of subclinical hypothyroidism are affected by low selenium levels.

**Keywords:** selenium, blood glucose, thyroid dysfunction, insulin resistance, obesity, complications of obesity



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda obezite giderek artmaktadır. 1980'den beri, çocuklar ve ergenler arasında obezite prevalansı neredeyse üç katına çıkmıştır. Mevcut tahminler 2-19 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %17'sinin obez olduğunu göstermektedir. Bu yüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde 12.7 milyon çocuğa eşittir <sup>1</sup>. Fazla kilolu olanlar dahil edildiğinde bu veriler daha büyük bir boyuta ulaşmaktadır; %30 veya 25 milyon ABD'li çocuk fazla kilolu veya obezdir. Aşırı kilo ve obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde vücut kitle indeksi (VKİ) olanlar fazla kilolu ve 30'un üzerinde VKİ olanlar ise obez olarak kabul edilir. 1975'ten 2016'ya kadar, 5-19 yaşları arasındaki aşırı kilolu veya obez çocuk ve ergenlerin yaygınlığı, küresel olarak %4'ten %18'e dört kattan fazla artmıştır. Küresel hastalık yüküne göre 2017 yılında aşırı kilolu veya obez olmanın bir sonucu olarak her yıl 4 milyondan fazla insanın ölmesiyle bu sorun salgın boyutlarına ulaşmıştır. Bir zamanlar yalnızca yüksek gelirli ülkelerde bir sorun olarak görülen aşırı kilo ve obezite, düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle kentsel ortamlarda artık çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Obezite; insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, kanser, osteoartrit, solunum problemleri ve hipotiroidizm gibi birçok kronik hastalık ve patolojik durumla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bununla birlikte, %5-10'luk bir kilo kaybı bile obezite ile ilişkili çeşitli komorbiditeler için sağlıkla ilgili sonuçları iyileştirebilir <sup>2</sup>. Obezite ile hastalıkların gelişimi arasındaki olası bir bağlantı, obeziteli insanları karakterize eden kronik düşük

dereceli inflamasyon olabilir <sup>3</sup>. Ayrıca bazı temel vitamin ve elementlerin eksikliği de buna katkıda bulunuyor olabilir. Bu eksikliklerin temel olarak besin ve enerji açısından yoğun, mikro besin içeren gıdalardan fakir bir diyetin ve obezitede birçok besinin biyoyararlanımı ve metabolizmasındaki değişikliklerin bir sonucu olduğuna inanılmaktadır <sup>4</sup>. Obezitenin erken dönemde tespit edilerek, gerekli yaşamsal düzenlemelerin yapılması ileride oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi açısından son derece önemlidir.

Selenyum (Se), antioksidan savunmada, tiroid hormon metabolizmasında ve enzimlerin ve proteinlerin redoks kontrolünde önemli rolleri olan, hayvanlar ve insanlar için önemli bir eser elementtir <sup>5</sup>. Selenyum, tiroid bezindeki yüksek konsantrasyonları ile dikkat çekmektedir ve vücut dokularında tiroid hormonunun aktivasyonu ve inaktivasyonunda yer alan enzimler olan deiyodinazların aktif bölgesinin temel bir bileşenidir. Bu nedenle, bu besin, uygun glandüler fonksiyon, oksidatif hasara karşı tiroisit koruması ve tiroid hormon sentezinin kontrolü için önemlidir <sup>6</sup>. Bu açıdan bakıldığında, obezitesi olan hastaların selenyum homeostazında değişiklikler sergileyebilmeleri mümkündür, bu da bu endokrin bezinin işlevini bozabilir <sup>7</sup>. Bununla birlikte, obez bireylerde bu mineralin tiroid durumu üzerindeki etkisine ilişkin veriler henüz başlangıç aşamasındadır <sup>8</sup>.

Fazla kilolu veya obez olan kişilerin genellikle daha zayıf antioksidan koruma yaşadıkları ve obezitede oksidatif stres düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir <sup>9</sup>. İnsülin direnci ve Tip 2 diyabetin başlangıcında oksidatif stresin önemli etkisi vardır. Se diyabetik komplikasyonlarda oksidatif hasara

karşı koruyucu önemli bir rol oynar fakat hala Tip 2 diyabetli hastalarda Se'nin rolü tartışmalıdır <sup>10</sup>. Fazla kilolu çocukların serum Se düzeyi normal kilolu çocuklara göre daha düşüktür ve bu da zayıf antioksidan korumaya neden olabilir <sup>11</sup>. Bu durum merkezi yağlanması olan çocuklarda daha belirgin olabilir. Viserel obezitesi olan bir grup erkekte Se durumu ile metabolik risk faktörleri arasında spesifik korelasyonlar bulunmuştur<sup>12</sup>. Literatürde Se ile metabolik sendromun ana sonucu olan kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki bildirilmiştir Düşük yoğunluklu kolesterolün peroksidasyonunu engelleyen enzimlerin aktivitesi vücuttaki Se içeriği ile ilişkilidir.

Çocuklarda Se gibi eser elementler ile obezite ve obezite komplikasyonları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar azdır. Çocuk endokrinoloji polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran olgulardan obezite tanısı alanların serum Se düzeylerinin değerlendirilmesi ve Se'nin etkili olduğu düşünülen ve obezite ile bağlantılı olabilen tiroid fonksiyonları ve insulin direnci ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

#### 2.1.1. Obezitenin Tanımı

Latince'deki 'obesitus' sözcüğünden günümüze ulaşan obezite, sözcük anlamı olarak 'yemek yemek nedeni' olup enerji alımının, harcanmasından fazla olması nedeniyle enerji homeostazının pozitif yöne hareket etmesi ve hücrelerin bu enerjiyi depolaması ile karakterizedir.

Eski çağlardan beri varolan obezite farklı dönem ve bölgelerde gücün, zenginliğin ve güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son 30 yılda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının topluma maddi ve manevi yükü giderek daha çok fark edilmiştir. Obezitenin bir hastalık olduğu, tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir.

Obezite genetik, çevresel, gelişimsel ve davranışsal etmenlerin etkisi sonucu vücutta aşırı yağ depolanması ile karakterize, fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açan enerji metabolizması bozukluğu olarak da tanımlanabilir. Enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlikler vücut yağ oranında değişimlere neden olmaktadır. Alınan enerji, harcanan enerjiden daha fazla olduğunda kilo alımı ve ilerleyen dönemde obezite ortaya çıkar <sup>13</sup>.

#### 2.1.2. Obezitenin Prevalansı

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi 21. Yüzyılın en önemli evrensel sağlık sorunlarından ilan etmiştir. Ülkelerin birbirinden farklı verileri mevcuttur

fakat tüm dünya için ortak nokta; obezitedeki son yıllarda ciddi boyutta artıştır. DSÖ'nün verilerine göre 5 yaş altı 45 milyon çocuk obez veya fazla kilolu sınıfında iken bu sayının 2025 yılına ulaşıldığında 70 milyon civarına çıkacağı öngörülmektedir. 1975'te değerlendirilen obezite sıklığı, tüm çocukların %0,8'i obez olmakla birlikte 2016'da bu oran erkeklerde %8, kızlarda %6 ya yükselmiştir. Tüm dünyada obezite sıklığı ise 1975'ten 2016'ya dek yaklaşık 3 kat artmıştır. 2018 WHO'nun verilerine göre obezite sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde daha sık görülürken 5-19 yaş arası çocuklardaki obezite sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta ülkelerde daha sıktır <sup>14</sup>.

Ülkemizde de obezite sıklığı giderek artmaktadır. 2013 yılında yapılan Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması verilerine göre beş yaş altı çocuklarda aşırı kilolu/obez oranı (boya göre ağırlık 2 standart sapmanın üstü) %10,9'dur. Türkiye genelinde 6-10 yaş grubu çocukların %14,3'ünün aşırı kilolu, %6,5'inin de obez olduğu Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi Araştırma Raporu'nda saptanmıştır. Aşırı kiloluluk sıklığı kızlarda %13,5, erkeklerde %15,1 iken, obezite görülme kızlarda %5,4, erkeklerde %7,5'tur <sup>15</sup>.

### **2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması**

Obezite etiolojisindeki farklılıklar ve bulguların aynı olmaması nedeni ile birkaç şekilde sınıflandırılabilir.

1. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre
2. Yağ dokusunun vücuttaki dağılımına göre

3. Etiyolojisine göre

### **1. Yağ Hücre Sayısı ve Büyüklüğüne Göre Sınıflandırılması**

A. Hiperselüler veya hiperplastik tip obezite: Yağ hücre sayısı artmıştır. Genellikle çocukluk çağında başlamakla birlikte erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

B. Hipertrofik tip obezite: Yağ hücre sayısı normal olup yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır. Gebelerde ve erişkinlerde görülen obezite bu tip obezitedir.

### **2. Yağ Dokusunun Vücuttaki Dağılımına Göre Sınıflandırılması**

A. Santral veya abdominal ya da android tip obezite: Bu tip obezitede yağ dokusu karın ve göğüsde birikmiştir.

B. Periferik veya gluteal ya da jinekoid tip obezite: Bu tip obezitede ise yağ dokusu kalça ve uylukta birikmiştir.

### **3. Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması**

A. Primer (Eksojen/Basit/Esansiyel) Obezite: Altta yatan bir neden olmadan aşırı yemeye bağlı oluşur. Çocukluk obezitesinin en sık nedenidir. Bu tür obez hastalar yaşlarına göre hızlı gelişirler, genellikle boy ve kemik maturasyonları kronolojik yaşın ilerisindedir.

B. Sekonder (Endojen) Obezite: Hormonal, genetik veya diğer nedenlere bağlı olarak gelişir

Obezite etyolojide rol oynayan faktörlere göre iki ayrı grupta ele alınmaktadır. Altta yatan hastalık ve sendromlara bağlı olarak gelişen obezite endojen obezite olarak tanımlanır, çocuklarda sıklığı %1-2 oranındadır. Temel olarak

alınan kaloringin harcanan kalorigen fazla olmasından kaynaklanan, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan ve önlenebilir olan obezite ise ekzojen obezite olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağı obezitetlerinin büyük kısmını oluşturmaktadır.

Obezite multifaktöriyel bir sağlık sorunudur. Önlenmesi ve tedavisinde yol kat edebilmek için öncelikle etyolojisine hakim olmak gerekir. Obezite genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşur. Çocukluk çağı obezitetlerinin %1-2'si altta yatan ve hastalık sendromlara bağlı olarak gelişmektedir, bu şekilde gelişen obezite endojen (sekonder) obezite olarak adlandırılır. Büyük bir kısmı ise ekzojen (primer) obezitedir, kalori alımının harcanandan fazla olmasıyla ortaya çıkar ve önlenebilir bir durumdur. Endojen obezite genetik etyolojisi göz önüne alındığında poligenik (genetik ve çevresel faktörlerin etkin olduğu), sendromik ve monogenik obezite olarak sınıflandırılır <sup>16</sup>. Endojen obezite açısından dikkat edilmesi gerek bulgular arasında infantil dönemde başlangıç, tokluk hissinin oluşmaması, düşük lineer büyüme hızı, dismorfik bazı özellikler ve bilişsel işlev bozuklukları sayılabilir <sup>17</sup>. Sendromik obezite ise farklı gen ya da kromozom bozukluklarıyla ortaya çıkar, obeziteye ek olarak dismorfik bulgular, zeka geriliği ve gelişimsel anomaliler eşlik eder. Ekzojenik ve monogenik obezitenin dışlandığı durumlarda sendromik obezite düşünüldüğünde hastanın dismorfik özellikleri, göz bulguları, dental muayene, kardiyak, renal ve nörolojik sistem değerlendirmeleri yapılmalıdır. Sendromik obezitenin monogenik obeziteden farkı bu hastalarda obezitenin hastanın klinik görüntüsünün sadece bir parçası olmasıdır. Sendromik obezite nedenleri arasında Prader Willi Sendromu, Alström Sendromu, Trizomi 21 Sendromu, Albright'in Herediter Osteodistrofisi, Cohen Sendromu,

Beckwith Wiedemann Sendromu yer alır. Bunlar obezitenin sıklığının artmasında ve etyolojisinde minimal rol oynayan, genel popülasyonda nispeten nadir rastlanan genetik hastalıklardır. Bu hastalıklarda tanının doğrulanması ve aileye gereken genetik danışmanlık hizmeti verilebilmesi için genetik tanı yöntemleri kullanılmalıdır <sup>16</sup>.

**Tablo 1:** Sekonder obezite nedenleri

---

**A. Endokrin nedenler**

1. Hipotiroidi,
2. Cushing Sendromu
3. Polikistik Over Sendromu
4. Hipofiz Yetmezliği
5. İnsülinoma
6. Erkek Hipogonadizmi
7. Psödohipoparatiroidizm
8. GH Eksikliği veya Direnci
9. Hipotalamik Bozukluklar

**B. Genetik Sendromlar**

1. Prader-Willi Sendromu
2. Laurence-Moon Biedl Sendromu
3. Alström Sendromu
4. Cohen Sendromu
5. Carpenter Sendromu
6. Albright'ın Herediter Distrofisi
7. Von Gierke Hastalığı
8. Familyal Hipoglisemi Sendromu
9. Rotmund Sendromu
10. Turner Sendromu
11. Hiperostoz Frontalis Interna
12. Beckwith-Wiedemann Sendromu
13. Fragile X Sendromu
14. Borjeson-Forssman-Lehmann Sendromu

**C. İlaçlar**

1. Hormon preparatları
  2. Antiepileptikler
  3. Antidiyabetikler
  4. Psikiatrik ilaçlar
  5. Kemoterapötikler
-

#### 2.1.4. Obezite Tanı Koyma Yöntemleri

Obez hastayı değerlendirirken detaylı anamnez alınmalıdır. Yeme zamanları, tüketilen öğünlerin besin içerikleri, gıdaların nereden temin edildiği kimin tarafından hazırlandığı, yaşam ortamı, stres düzeyi, yeme bozuklukları, ilaç-gıda kullanımı, alerji öyküsü sorgulanmalıdır. Prenatal, natal ve postnatal değerlendirme yapılmalı, anne sütü alımı değerlendirilmelidir. Yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden ek hastalıklar, ailedeki obez bireyler kaydedilmelidir <sup>18</sup>. Obezite tanısı koymak için çeşitli yöntemler mevcuttur. 24 kohort çalışmasından 25,807 çocuğun dahil edildiği bir metaanalizde VKİ, deri kıvrım kalınlığı, bel çevresi gibi antropometrik ölçümler ile referans testler karşılaştırılmıştır. VKİ duyarlılığı %81,9; özgüllüğü %96 ile obezite tanısında hem uygulama kolaylığı hem de güvenilirliği açısından anlamlı bulunmuştur <sup>19</sup>.

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ);** Özellikle adolesan ve erişkinlerde obeziteyi tanımlamada en sık kullanılan yöntemdir. VKİ kilogram olarak vücut ağırlığının metrekare olarak boya bölünmesi ile elde edilen değerdir: (VKİ: Kilo (kg)/Boy (m)<sup>2</sup>) Yaş ve cinsiyete göre VKİ persentil eğrileri oluşturulmuştur. 2 yaş üzerinde VKİ 85 ve 95 persentil arası fazla kilolu, 95 persentil üzerinde ise obez tanısı konur. VKİ 97 persentil üzerinde olanlar morbid obez tanısı alır.

2 yaş altında ise VKİ  $\geq 97,7$  olanlar obezite tanısı alır <sup>18</sup>.

Her ülke kendi persentil eğrilerini kullanmaktadır. Türkiye’de Olcay Neyzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucu, Türk çocukları için vücut kitle indeksi persentilleri kullanılmaktadır <sup>20</sup>.

**Tablo 2:** Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması

---

**2 yaş üstü (yaş ve cinsiyete göre)**

VKİ 85-95 persentil: Fazla kilolu

VKİ 95-97 persentil: Obez

VKİ >97 persentil: Morbid obez

**2 yaş altı (yaş ve cinsiyete göre)**

VKİ > 97,7 persentil: Obez

---

**Boya göre ağırlık (rölatif tartı);** Ölçülen boy hangi yaşın 50 persentiline uyuyorsa, bu boy yaşı olarak kabul edilir. Boy yaşının 50 persentildeki vücut ağırlığı ise ideal ağırlıktır. İdeal vücut ağırlığı yüzdesine göre; %90-110 normal, %110-120 fazla kilolu, %120-140 obezite, %140 üzeri olanlar morbid obez olarak değerlendirilmektedir <sup>21</sup>.

**Deri kıvrım kalınlığı ölçümü;** Fazla yağın büyük kısmı deri altında toplandığından triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerden kaliper yardımı ile ölçülür <sup>22</sup>. 85-95 persentil fazla kilolu, >95 persentil ise obez olarak sınıflandırılır <sup>23</sup>.

**Bel/kalça oranı;** yağ dağılımını belirlemede ve obezite tiplendirmesinde önemlidir. Orandaki artış abdominal obezite lehinedir. Bel çevresi ön krista iliyaka ile alt kosta arasındaki en dar yere çizilen yere paralel hattın ölçülür. Bel çevresinin >90 persentil olması abdominal obeziteyi gösterir <sup>24</sup>.

**Vücut yağı ölçümü;** Vücuttaki yağın direkt ölçümünü sağlayan; Biyoelektrik biyoimpedans, Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometresi, vücut dansitesi ölçümü,

vücut potasyumu ölçümü, vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, USG, BT, MRG, gibi yöntemler de bulunur <sup>25</sup>.



### 2.1.5. Obezitenin Patofizyolojisi

Hipotalamusta bulunan arkuat çekirdek (ARC) vücutta enerji dengesinin sağlanmasında ana merkezdir. Bu çekirdekte insülin ve leptin algılayan ARC nöronları arasında, gıda alımını uyarıcı nöropeptidler olan nöropeptid Y (NPY) ve aguti ilişkili proteini (AgRP) eksprese eden nöronlar yer almaktadır. Bu hücrelere bitişik olarak,  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) gibi melanokortinlerin serbestleşmesine neden olan pro-opiomelanokortini (POMC) eksprese eden nöronlar da ARC çekirdekte bulunur. NPY/AgRP nöronları leptin, insülin ve peptid YY tarafından inhibe edilirken, ghrelin tarafından uyarılırlar. Ghrelin güçlü bir iştah arttırıcıdır ve ghrelin düzeyleri yemeğe başlama ile artar. Midede üretilen ghrelin, NPY/AgRP nöronlarını aktive eder. POMC nöronları ise leptin ve peptid YY tarafından uyarılır ve  $\alpha$ -MSH serbestleşmesine neden olarak iştahı ve gıda alımını azaltırlar<sup>26</sup>. Leptin gıda alımını azaltmak için santral sinir sistemine sinyal vermenin yanı sıra enerji tüketimini de arttırmada rol oynar. Ancak obez insanların az bir kısmında görülen leptin eksikliği ve obezlerin büyük çoğunluğunda görülen leptin direncinin yanı sıra POMC gen mutasyonu gibi yolağın çalışmasını engelleyen durumlarda tüm bu mekanizmalar işlevsiz kalır<sup>15,27</sup>.

Çocukluk çağı obezitesinde, adipoz doku hiperplazisi ve hipertrofisi ve proinflamatuvar ve adipogenez durumunu destekleyen bir makrofaj istilası süreci vardır buda yağlanma ve iltihaplanma kısır döngüsünü başlatır<sup>28</sup>. Adipositler, adipokinler adı verilen geniş bir dizi sitokin salgılar ve bu nedenle yağ dokusu, bir endokrin organın kriterlerini karşılar<sup>29</sup>. Bu proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin (IL)-1b

ve IL-6) salınımını kolaylaştıran hiperleptinemi ile ilişkilidir, bu da düşük dereceli bir kronik inflamatuvar duruma ve artışa neden olur<sup>30</sup>.

### **2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları ve Komorbiditeleri**

Pediyatrik obezitenin komplikasyonları çocukluk ve adolesan dönemde oluşur ve erişkinlikte de devam eder. Buna bağlı olarak ileriki yaşamda mortalite ve morbidite riski de artar. Obezite oranları arttıkça ilişkili komplikasyonlara olan ilgi de artmaktadır ve obezitenin birçok hastalıkta oynadığı rol daha iyi anlaşılmıştır<sup>31</sup>. Çeşitli araştırmalar, çocuklarda aşırı kilo ve obezitenin yetişkinlerde aşırı kilo veya obezitenin önemli belirleyicileri olduğunu göstermektedir. Büyük prospektif kohort çalışmasının sistematik incelemesine ve meta-analizine göre, obez çocuk ve ergenlerin yetişkinliklerinde de obez olma olasılığı, obez olmayan çocuklara/ergenlere göre yaklaşık beş kat daha fazla saptanmıştır. Obez çocukların yaklaşık %55'i ergenlik döneminde obez olmaya devam ettiği, obez adolesanların yaklaşık %80'i yetişkinlikte hala obez olduğu ve yaklaşık %70'inin 30 yaşın üzerinde obez olacağı söylenmiştir. Bu nedenle, çocuk ve ergenlerde obeziteyi azaltmak ve önlemek için harekete geçilmesi gerekmektedir<sup>32</sup>.

Obezite ve komplikasyonlarını yönetmenin dünya çapındaki ekonomik yükünün, yılda yaklaşık 2 trilyon dolar olduğu tahmin edilmektedir - neredeyse sigara içme, silahlı çatışma ve terörün toplamı kadar. Birleşik Krallık'ta obezite ile ilişkili sağlık hizmeti maliyetinin 2030 yılına kadar yılda 1,9-2 milyar sterlin artacağı tahmin edilmektedir<sup>13</sup>.

**Tablo 3:** Obezitenin komplikasyonları <sup>33</sup>

---

Endokrin	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Glukoz metabolizması<ul style="list-style-type: none"><li>• İnsülin direnci</li><li>• Prediyabet (bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı)</li><li>• Tip 2 diabetes mellitus (DM)</li><li>• Metabolik Sendrom</li></ul></li><li>2. Büyüme ve ergenlikle ilgili sorunlar<ul style="list-style-type: none"><li>• Kızlarda; puberte prekoks ve polikistik over sendromu /hiperandrojenizm</li><li>• Erkeklerde puberte tarda, psödomikropenis</li></ul></li><li>3. Tiroid disfonksiyonu</li></ol>
Kardiyovasküler	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hipertansiyon</li><li>2. Dislipidemi</li><li>3. Koroner kalp hastalığı</li></ol>
Pulmoner	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Obstruktif uyku apnesi</li><li>2. Astım</li><li>3. Pickwick sendromu</li></ol>
Gastrontestinal	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı</li><li>2. Steatohepatit</li><li>3. Kolestaz ve kolelitiyazis</li></ol>
Dermatolojik	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Akantozis nigrikans</li><li>2. İntertrigo</li><li>3. Fronküloz</li></ol>
Ortopedik	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Coxa vara</li><li>2. Femur başı epifiz kayması</li><li>3. Artrit</li><li>4. Tibia vara</li><li>5. Perthes hastalığı</li><li>6. Fraktür</li></ol>
Nörolojik- Psikososyal	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Psödötümör serebri</li><li>2. Depresyon</li></ol>
Renal	Hiperürisemi
Onkolojik	Kanser riskinde artış

---

### **2.1.6.1. Obezite Komplikasyonlarının Mekanizması**

Obezite komplikasyonlarının altında yatan sayısız mekanizma vardır. Ancak öne çıkan iki mekanizma; inflamasyon ve bağırsak mikrobiyomudur.

#### **Inflamasyon:**

Obezite, aşırı besin maddelerine yanıt olarak metabolik hücreler tarafından yönetilen kronik düşük seviyeli bir inflamasyon durumu ile ilişkilidir. Bu inflamatuvar durum karaciğer, beyin, pankreas ve yağ dokusu gibi organlarda mevcuttur ve immüno-metabolik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (58). Bağırsıklık hücreleri adipoz dokuda bol miktarda bulunur ve obeziteye bağlı inflamatuvar yanıtın aktivasyonu, sayı ve aktivitelerinde değişikliklere neden olur. Bu, çocuklukta görülen değişikliklerle birlikte inflamasyona ve düzensiz bir bağırsıklık sistemine yol açar. Obeziteyi bağlı metabolik ve vasküler komplikasyonları açıklayan merkezi mekanizma olarak öne sürülmüştür<sup>34-36</sup>.

#### **Bağırsak mikrobiyomu:**

Obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde mikrobiyomun rolüne artan bir ilgi gösterilmektedir. Bağırsak mikropları, enflamasyon, yağ birikimi ve insülin direnci üzerindeki etkileriyle birlikte sinyal yolları aracılığıyla konak metabolizmasını da etkiler. Obezitenin önemli mikrobiyal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>. Obez bireylere yağsız fekal mikrobiyota nakli çalışmaları artmış ve insülin duyarlılığı ile mikrobiyal çeşitlilik arasında bağlantılar gösterilmiştir<sup>37</sup>.

### 2.1.6.2. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Obezitesi olan çocuklar, kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından önemli ölçüde artmış risk altındadır: daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncına sahiptirler ve daha fazla dislipidemi ve insülin direncine sahiptirler<sup>38</sup>. Değişmiş homeostatik ve nörohumoral mekanizmalar, artmış metabolik gereksinimler, artmış ventriküler kitle, azalmış myokardiyal performans hemodinamik yol ile ilişkili olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır<sup>39</sup>.

Aslında, obez çocukların %70'i en az bir KVH risk faktörüne sahiptir ve %39'u iki veya daha fazla risk faktörüne sahiptir. Obezite ile birlikte bu KVH risk faktörleri, yalnızca çocuklukta kalp hastalığı ile ilişkili değildir, aynı zamanda yetişkinlikte KVH risk faktörlerinin prevalansının artması ile de ilişkilidir; bu da KVH morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olur<sup>33</sup>.

#### **Dislipidemi:**

Obez çocuk ve adolesanlarda özellikle santral yağ dağılımı olanlarda ortaya çıkan ilk kardiyovasküler (KV) risk faktörü dislipidemi olup sıklığı VKİ ile pozitif korelasyon gösterir. Obezitede adipoz dokudan salınan yüksek düzeyde yağ asidi karaciğerde trigliserid (TG) üretiminin artmasına neden olur. Eş zamanlı olarak kanda TG'lerin taşınması için karaciğerde çok düşük ağırlıklı lipoprotein kolesterol (VLDL) sentezi de artar ve ileri dönemde VLDL, düşük ağırlıklı lipoprotein kolesterole (LDL) dönüşür. Bu yüzden kanda total kolesterol (TK) düzeyi de artar. Sonuç olarak obezitede hipertrigliseridemi, TK ve LDL düzeylerinde artış ve yüksek ağırlıklı lipoprotein (HDL) seviyelerinde azalma ile karakterize dislipidemi meydana gelir. Bu yüzden

taramada TG, HDL, LDL, TKve VLDL bakılması önerilir. Ayrıca, dislipidemi Metabolik Sendromun tanı kriterlerinden biridir <sup>40</sup>.

### **Hipertansiyon:**

Obez çocuklarda kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden biri de hipertansiyondur. Kesitsel bir çalışmada, orta derecede obezitesi olan çocuklarda hipertansiyon (HT) prevalansı yaklaşık %4 ve ağır obezitesi olanlarda ise %9 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, HT riski, normal kilolu çocuklara kıyasla hafif obezitesi olanlarda yaklaşık iki kat fazla iken, ağır obezlerde dört kat fazla görülmüştür.

Muayene odasında anlık ölçümlerle yapılan takiplerde saptanamayan ve ambulatuar kan basıncı takibi kullanılarak değerlendirildiğinde, obezitesi olan çocukların yaklaşık %50'de HT vardır. "Maskeli" HT olarak adlandırılan bu tutarsızlık, özellikle obez çocuklarda yaygındır ve klinik olarak önemli sonuçları vardır.

Hipertansiyon – üç ayrı ölçümde yaşa, boya ve cinsiyete göre sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının 95. persentilin üstü olarak tanımlanır.

Obezlerde kardiyak ön yük ve sistemik vasküler direnc artmıştır. Bu artışta renin – anjiotensin – aldosteron aktivitesindeki artışın, insülin direnci ve hiperinsülineminin, leptin – melanokortin yolağının, obeziteye eşlik eden uyku – apne sendromunun önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. İnsülin normalde vazodilatör etkiye sahipken İD olduğunda sempatik sistem aktivasyonunda artışa, böbreklerden su ve tuz reabsorpsiyonuna, endotel disfonksiyonuna ve

damarlarda musküler hipertrofiye yol açarak HT gelişimine katkıda bulunmaktadır <sup>18</sup>.

### **2.1.6.3. Endokrinolojik Komplikasyonlar**

#### **Metabolik Sendrom:**

Obezitenin, glukoz metabolizma bozukluğu, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyi) ve insülin direncinin birlikte görüldüğü tablo metabolik sendrom (MS) olarak adlandırılmaktadır. Önceleri literatürlerde "sendrom X", "polimetabolik sendrom" veya "insülin direnci sendromu", "Reaven sendromu" ve "Deadly Quartet (öldüren dördlü)" gibi çeşitli isimler ile tanımlanmıştır. Son yıllarda non alkolik karaciğer yağlanması (NAKY) da metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğu kabul edilmektedir.

Metabolik sendrom (MS) genel olarak insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite birlikteliği ile oluşan bir endokrinopatidir. Önceleri literatürlerde "sendrom X", "polimetabolik sendrom" veya "insülin direnci sendromu", "Reaven sendromu" ve "Deadly Quartet (öldüren dördlü)" gibi çeşitli isimler ile tanımlanmıştır. Erişkinlerde artmış kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM ile ilişkisi nedeniyle önemlidir. Çocuklarda ise MS ile ilişkili araştırmalar son dönemde gündeme gelmiş olup erişkinlerle benzer riskler taşıdığı saptanmıştır. Çocuklarda puberte döneminde bulguların değişkenlik göstermesi, bulguların silik başlayıp geç saptanabilmesi gibi nedenlerle MS tanısını koymak zordur. Ancak son dönemde artan obezite sıklığının MS riskini de artırdığı öngörülebilmektedir.

MS patogenezi tam anlaşılammış olsa da yapılan çalışmalarda etyolojisinde insülin direnci ve inflamasyonun önemli yer tuttuğu saptanmıştır. Karaciğerde, yağ dokusunda, çizgili kaslarda ve pankreasta biriken serbest yağ asitlerinin insülin sinyal yolunu bozarak insülin direncine neden olduğu, karaciğerde gelişen insülin direncine yanıt olarak glukoneogenezin baskılandığı düşünülmektedir. Oluşan hiperinsülineminin karaciğerde lipojenik enzimleri tetikleyerek trigliserid yapımını artırdığı, aynı zamanda hiperinsülinemiye bağlı olarak gelişen sempatik sinir sistemi aktivitesi, renal sodyum retansiyonu sonucu hipertansiyonun meydana geldiğine dair çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda non alkolik karaciğer yağlanması (NAKY) da metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca insülinin nitrik oksit üretimi yoluyla ortaya çıkan vazodilatatör etkisi de insülin direnci oluşması halinde baskılanmaktadır <sup>41</sup>.

Günümüzde MS'un değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan tanımlamalar ABD Ulusal Kolesterol Eğitim programı Erişkin Tedavi Paneli ("National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III" - NCEP ATP III), DSÖ, Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes FederationIDF), "American College of Endocrinology" (AACE), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (The European Group for Study of İnsülin Resistance-EGIR) tarafından belirlenmiştir. Bu tanımlamalardaki MS tanı kriterleri ve eşik değerleri yetişkinlere yönelik yapılmıştır. Çocuklarda bu kriterler ile MS tanısı koymak zordur. Bu zorluklar; metabolik ve antropometrik ölçütler için çocukluk çağına uygun sınırlar ve normaller olmaması, bu nedenle erişkin değerlerinin kullanılması; MS göstergelerindeki bozuklukların erişkinlerdeki

kadar çarpıcı değerlerde olmaması; puberteye özgü geçici insülin direnci, çocukluk çağında hiperinsülinemi tanımı ya da santral obeziteyi göstermek için bel çevresine ilişkin iyi tanımlanmış sınırlar bulunmamasıdır.

Çocukluk çağında MS için kullanılan modifiye WHO kriterleri:

- 1) Obezite ( VKİ > 95 persantil), bozulmuş açlık glukozu ( >110 mg/dL)
- 2) Hipertansiyon ( sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı > 95 persantil )
- 3) Dislipidemi ( HDL 108 mg/dL, kızlarda >114 mg/dL, 12 yaş ve üzeri için her iki cinste de > 138 mg/dL)

Komponentlerinden üçünün veya daha fazlasının bir arada olması metabolik sendrom olarak kabul edilir.

En son IDF, 2009 yılında MS kriterlerini yayımlamış ve abdominal obeziteyi olmazsa olmaz kriter olarak belirlemiştir. Santral obezite bel çevresi ile tanımlanmaktadır. Obeziteye ek olarak HT, açlık hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve açlık hiperglisemisi kriterlerinden en az 2 tanesinin olması MS tanısı için yeterlidir.

### **İnsülin Direnci ve Hiperinsülinizm:**

İnsülin direnci (İD), kaslar ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımında ve karaciğerin glikoz üretimini ve salınımını baskılama yeteneğinde bir azalma ile karakterizedir. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreasın beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma geçmesi, dolaşımdan interstisyuma gitmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir.

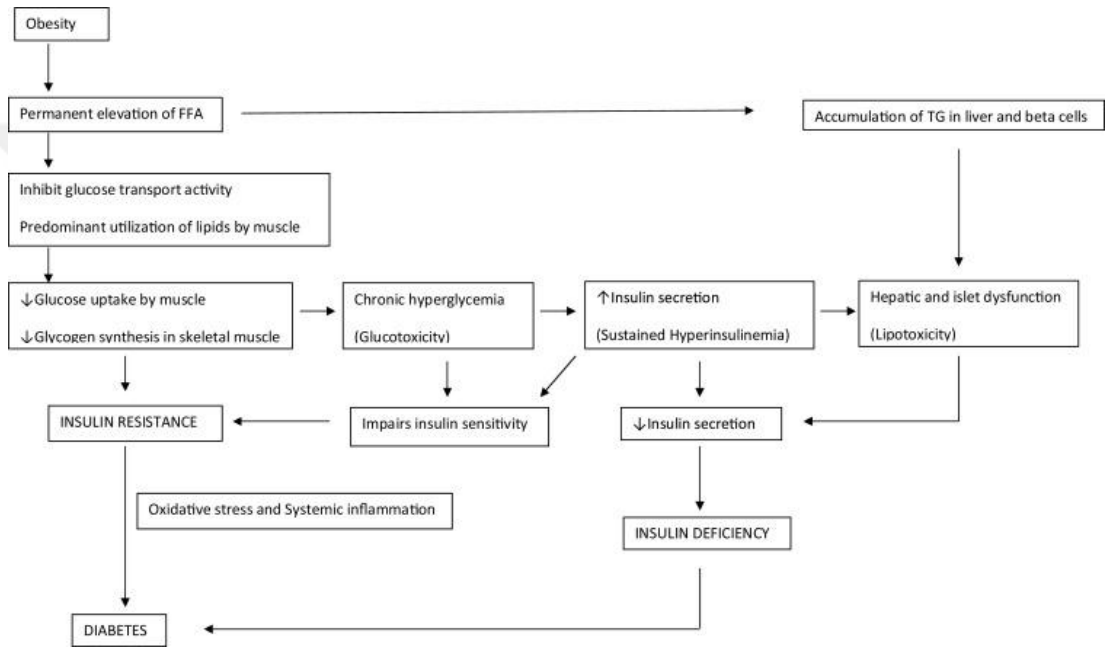
İnsülin reseptörü ile birleşen insülin bir seri postreseptör olayın başlamasına neden olur. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama İD ile sonuçlanır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salınımında artış ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülini artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi de normale göre 1,5-2 kat artar.

Çeşitli çevresel faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilir: obezite, etnik köken, cinsiyet, perinatal faktörler, ergenlik, hareketsiz yaşam tarzı ve diyet.

Obezite, çocukluk ve ergenlik döneminde insülin direncinin gelişimi için ana risk faktörüdür. Obezite ile ilişkili insülin direncinin patogeneğinde, artmış serbest yağ asitleri ve yağ dokusu tarafından salınan birçok hormon ve sitokin dahil olmakla çeşitli faktörler bulunmaktadır <sup>42</sup>.

Obezitede vücutta aşırı artan yağ, normalde yağ depolanmayan karaciğer, iskelet kası ve pankreatik beta hücreleri gibi organ ve dokularda depolanmaya başlar. Buralarda mitokondride toksik reaktif lipid türlerinin aşırı üretimi oksidatif hasara neden olarak hücre işlevlerini bozar. Karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde bu toksik metabolitlerin birikimi insülin salınımını etkiler ve beta hücrelerinin apoptozunu hızlandırır. İnsülin rezistansının T2 DM'ye dönüşümü bu oksidatif stres ve obezitedeki düşük seviye enflamasyonun etkisiyle olmaktadır. Dolaşımda artan serbest yağ asitleri kaslarda glukoz alımının ve glikojen sentezinin azalmasına yol açar. Bunun sonucunda dolaşımda artan glukoz direkt toksisiteyle insülin duyarlılığını

bozar. Hiperglisemi ve insülin direncine bağlı hiperinsülinemi dolaşımdaki proteinlerin glikasyonuna ve glikasyon son ürünlerin oluşumuna neden olur. Bu sürecin sonunda pankreatik beta hücrelerinin insülin salgılaması bozulur ve apoptoza uğrarlar. Proinflamatuvar adipokinler de serbest yağ asitleriyle birlikte obeziteyle ilgili komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynamaktadırlar <sup>43</sup>.



**Şekil 1:** obezitede insülin direnci mekanizması

İnsülin direncini değerlendirmek için altın standart”Öglisemik hiperinsülinemik klemp” testi kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir durum yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Klemp teknikleri zaman alıcı, pahalı ve pratikte uygulaması zor olduğundan pek tercih edilmez.

Araştırmacılar insülin direncini daha basit, güvenilir ve kolaylıkla tekrar edilebilir bir yöntem olan açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin ölçümleri veya

OGTT (Oral glukoz tolerans testi) sırasında saptanan insülin düzeyine göre değerlendirmeyi önermişler. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment of İnsülin Resistance (HOMA-IR) kullanılmakta ve bu yöntemlerin öglisemik/hiperglisemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. İnsülin sensitivite indeksi açlık kan şekerinin (mg/dl) açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesinden elde edilen değerdir.

OGTT uygulaması için 10-16 saatlik açlık gerekmektedir. OGTT sırasındaki açlık insülin düzeyinin >15-20 mIU/ ml, pik insülin düzeyinin >150 mIU/ ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, yani insülin direncini göstermektedir. Çocuk ve adolesanlarda da glukoz intoleransının yorumlanması ADA kriterlerine göre yapılmaktadır. Buna göre AKŞ'nin 110-126 mg/dl arasında olması açlık intoleransı, 120. dakikadaki kan şekerinin 140-200 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz intoleransı, > 200 mg/dl olması ise diyabet olarak yorumlanır.

### **Tip 2 Diyabetes Mellitus:**

Obezite, Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür. Obez bireylerde yüksek insülin üretim çabası pankreasta beta hücre harabiyeti yapmakta, yüksek kan şekeri beta hücre desentizasyonu oluşturmakta, sonuç olarak Tip 2 DM gelişmektedir. VKİ>95.p olan 167 çocuk ve adolesanın dahiledildiği bir çalışmada asemptomatik Tip 2 DM oranı %4 olarak bulunmuştur.

AKŞ  $\leq$ 126 mg/dl olması, HbA1c düzeyinin % 5,7-6,4 olması OGTT yapılması gerekliliğini doğurur.

HbA1c  $\geq$  % 6,5, AKŞ  $\geq$  126 mg/dl ya da OGTT 2. saat kan şekeri  $\geq$  200 mg/dl olması halinde ise DM tanısı konulur.

Adolesan döneminde Tip 2 DM tanısı alan bireylerde sonraki dönemlerde tanı alan bireylere göre DM komplikasyonları (nöropati, nefropati, aterosklerotik kalp hastalığı gibi) daha erken dönemde gelişmektedir. Bu nedenle erken tanı ve gereğinde müdahale bu hastaların ilerki dönem sağlığı için oldukça önemlidir.

ABD'deki yetişkinlerin %12'sinden fazlasının diyabeti vardır ve bu oranın 2050 yılına kadar %21-33'e çıkması beklenmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir ve küresel obezite salgını son yıllardaki Tip 2 DM vakalarındaki patlamayı büyük ölçüde açıklamaktadır.

#### **Tiroid Hastalıkları:**

Tiroid hormonları; T3 ve T4 enerji metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Tiroid hormonlarının bazal metabolizma, istirahat enerji tüketimi ve fiziksel aktivite gibi enerji ihtiyacını belirleyen etmenler üzerinde belirleyici rolü bulunmaktadır. Tiroid hormonları glikolizi ve glikojenolizi uyarmakta ve karbonhidrat metabolizmasını hızlandırmaktadırlar. Hücrelerde ATP ve Na/K ATPaz sentezini artırır<sup>44</sup>.

Tiroid hormonları lipolizi uyarır. Ayrıca, yağ asit oksidasyonunu da artırır. Serum TG ve kolesterol düzeyini düşürürler. Tiroid hormonları özellikle de adaptif termogenez yoluyla bazal metabolizma üzerinde etkilidir. Tiroid hormonları termogenez üzerindeki regülatör etkileri neticesinde obezite

gelişiminde potansiyel bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Obezlerde TSH düzeyleri normal ya da hafif artmış olarak gözlenmiştir <sup>45</sup>.

Obezite ve tiroid fonksiyonu yakından ilişkilidir. Tiroid hormonları metabolizma, termojenez, gıda alımı ve yağ oksidasyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Obez çocuklarda en sık görülen hormonal anormallikler hafif TSH yüksekliği ve total T3 ve/veya sT3 konsantrasyonlarında orta derecede artışlardır. Bu anormallikler genellikle obezitenin bir nedeni olarak kabul edilir, ancak son çalışmalara göre, aslında bazal metabolizma ve toplam enerji harcamasını artırmayı amaçlayan bir uyum süreci olarak düşünülmelidir. Bu anormallikler herhangi bir tedavi gerektirmez ve önemli kilo kaybından sonra normalleşir. Bu değişikliklerin mekanizmaları leptin, tiroid hormon direnci ve mitokondriyal disfonksiyona bağlıdır <sup>44</sup>. Hipotiroidizm, çocuklarda ve ergenlerde bilişsel ve davranışsal eksikliklere yol açabilen metabolik bir durumdur <sup>46</sup>.

Obez bireylerde TSH yüksekliğinin mekanizması net olarak belirlenememiş ve insülin direncine benzer bir TSH direnci olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>47</sup>. Ülkemizde, Mutlu ve ark.ları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 5-18 yaş arası obez çocuklarda, yaşa göre TSH düzeyi 97.5 persantilin üzerinde olanlar yüksek kabul edilerek 17 olguda (%12,9) TSH yüksekliği saptanmıştır. Obez kişilerde yüksek TSH değerlerini açıklayabilmek amacıyla aşağıdaki hipotezler öne sürülmüştür:

- İyot eksikliği, otoimmün tiroidit ve TSH reseptör gen mutasyonu gibi nedenlere bağlı subklinik hipotiroidi
- Hipotalamus, hipofiz, tiroid aksında fonksiyonel bozukluklar

- Tiroid hormon direnci
- Bozulmuş mitokondriyal fonksiyon
- Leptin aracılı pro-TRH üretimi

Obez çocuklarda tiroid bezinin yapısını ultrasonografik olarak değerlendiren çalışmalarda, TSH yüksekliği olan obez çocukların yaklaşık 1/3'ünde tiroid bezi hipoekojen ve irregüler olarak görülmüştür. Bu görüntünün otoimmün tiroidit ile uyumlu olabileceği düşüncesi ile bu çocukların bir kısmından tiroid biyopsisi yapılmış ancak otoimmün tiroidit ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Tiroid hipoekojenitesinin sebebi olarak, obezitede adipoz dokudan sistemik dolaşıma salınan birçok inflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) tiroid bezinde düşük derecede bir inflamasyona yol açtığı öne sürülmüştür.

Ayrıca bu sitokinler tiroid hücrelerinde iyot alımını engellemekte; böylece kompensatuar TSH artışına yol açmaktadır. Dekelbab ve ark. tarafından 191 obez ve 125 obez olmayan çocuk üzerinde yapılan çalışmada TSH yüksekliği olan çocukların %3'ünde ve Grandone ve ark.<sup>48</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise 938 obez çocuk ve adolesanın %7'sinde otoimmün tiroidit saptanmıştır. TSH reseptör gen mutasyonları ile çocuklarda obezite arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar olsa da bu durum oldukça nadirdir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında fonksiyonel bozukluğu araştırmak amacıyla TRH ile yapılan çalışmalarda, obez çocuklarda hipofiz bezinin TSH salgılama yanıtında değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Wilms ve arkadaşlarının çalışmasında ise yeni bir hipotez öne sürülmüştür. Obez adolesanlar, zayıf yaşlıları ile kıyaslandığında TSH yüksekliğinin yanı sıra, bazal O<sub>2</sub> tüketimi

düşük bulunmuş, akım sitometri analizlerinde ise obezlerin mitokondri kitlesi ve mitokondri membran potansiyelleri düşük bulunmuştur. Bu sonuçlardan hareketle yazarlar, obezitede bazal bir metabolik defekt olduğunu ya da mitokondriyal düzeyde tiroid hormonlarına direnç olduğunu öne sürmüşlerdir<sup>49</sup>. Ancak bu hipotezi desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **2.1.6.4. Solunum Sistemi Etkileri**

Çocukluk çağı obezitesinin çocuk hastanın pulmoner mekaniğini olumsuz etkilediği<sup>30</sup> ve total akciğer hacminde azalma, laringotrakeal stenozlar, torasik ekspansiyonda azalma, sert damak hipertrofisi gibi değişiklikleri tetikleyebildiği için solunum yolu morbiditesi obstrüktif uyku apne sendromu için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir<sup>50,51</sup>. Obeziteli hastalarda fonksiyonel aerobik kapasitede azalma olabilir ve bazı çalışmalar normal değerlere kıyasla hava yolu direncinin arttığını göstermektedir<sup>52</sup>. Bademcikler ve adenoidlerin hipertrofisi veya hava yolu yapılarının yağlı infiltrasyonu ile ilişkili obezite, obstrüktif uyku apne sendromunun prevalansının ve şiddetinin artmasına katkıda bulunur<sup>53</sup>. Bu, pediatrik hastada önemli bir etkiye sahiptir, çünkü bu sendrom, hipokampus ve frontal ve prefrontal korteksin olası bir nöronal lezyonu nedeniyle çocuklarda nörobilişsel kapasitenin bozulmasına ve davranış ve dikkat bozukluklarına neden olabilir. Bu sendromun diğer önemli sonuçları, kardiyovasküler düzeyde artan stresin uyarılması ve MS geliştirme riskinin artmasıdır. Öte yandan, çocukluk çağı obezitesi, belirli bir astım fenotipinin gelişimini ve takip sırasında bunun zayıf kontrolünü destekleyebilir. Bağışıklık sistemi, obeziteye bağlı düşük dereceli kronik inflamasyon süreci nedeniyle astım semptomlarını veya alevlenmelerini

tetikleyebilir. Obezitesi olan hastalarda, solunum kasları, solunum kapasitesi ve immünolojik fonksiyondaki bozulma nedeniyle akut solunum yolu enfeksiyonları sırasında kötüleşme ve komplikasyon riski artar <sup>51</sup>.

#### **2.1.6.5. Bağışıklık Sistemi**

Obezite, çocukluktan itibaren görülebilen düzensiz bir bağışıklık sistemini indükler. Cerrahi alan, idrar yolu, hastane ve cilt dahil olmak üzere çeşitli türlerdeki enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir<sup>54</sup>. Obezitenin; romatoid artrit, Multipl Skleroz, Psoriasis ve Psoriatrik Artrit riskinde artışa neden olduğunu destekleyen güçlü kanıtlar vardır<sup>55</sup>.

#### **2.1.6.6. Gastrointestinal Sistem**

NAYKH çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve karaciğerde siroza kadar ilerleme olasılığı nedeniyle ciddi bir durumdur <sup>56</sup>. Çocuklarda da yetişkinlerde olduğu gibi NAYKH insidansı, obezite ile artmaktadır. Obezite, dislipidemi, insülin direnci oksidatif stresini artırarak karaciğerde lipit birikimine zemin hazırlamakta, bu da karaciğer yağlanmasına sebep olmaktadır <sup>57</sup>.

#### **2.1.6.7. Mortalite ve Morbidite**

Obez insanların kalp hastalığı, felç ve birçok kanserden ölüm oranlarının daha yüksek olduğu iyi biliniyor. Çocukluk çağında başlayan obezite ileriki yaşlardaki mortalite ve morbiditeyi artırır <sup>38</sup>.

### **2.1.6.8. Nörolojik ve Psikososyal Komplikasyonlar**

Obezitenin intrakranial lezyonları artırdığı ve çeşitli psikopatolojilere sebep olduğu çalışmalarla gösterilmiştir<sup>58,59</sup>.

## **2.2. SELENYUM**

Selenyum (Se), 1817 yılında İsveç'te Berzelius ve Gahn isimli araştırmacılar tarafından sülfürik asit kalıntılarından elde edilmiştir. Adı eski Yunan ay tanrıçası Selen'e atfedilmiştir<sup>60</sup>.

Selenyum 1930'larda toksik bir element olarak düşünülürken; nekrotik karaciğer dejenerasyonunu önlediğinin 1957'de gösterilmesi ile memeliler için esansiyel bir element olarak kabul gördü<sup>61</sup>.

Nadir bulunan bir eser element olan Se; periyodik cetvelin dördüncü grubundadır. 1973 senesinden sonra detoksifikasyonda görevli bir enzim olan glutatyon peroksidazdaki (GPx) rolünün keşfi ile Se'nin insan sağlığı üzerine olan faydaları daha iyi anlaşılmaya başlandı<sup>62</sup>.

Yeryüzünde Se elementinin ana kaynağı, dünya çekirdeğini örten erimiş volkanik kayalık kütleleridir ve dünyanın her yerinde bulunmakla birlikte dağılımı bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir<sup>63</sup>.

### **2.2.1. Selenyum Kaynakları ve Dağılımı**

Metabolizması ve fizyopatolojisi düşünüldüğünde insan için en önemli kaynak bitkisel ve hayvansal besinlerdir. Bitkiler ihtiyaçları olmadığı halde topraktaki konsantrasyonuyla orantılı olarak selenyumu depolarlar. Biriktirici özelliği

nedeniyle killi topraklarda yetişen bitkilerde selenyum miktarı daha fazladır. Çayır bitkileri, turpgiller ve lifler tahıllardan fazla olmak üzere önemli miktarda selenyum içerirler <sup>64</sup>.

Et, deniz ürünleri ve balık da çok iyi birer selenyum kaynağıdır. Az miktarda içme suyunda da bulunur. Öte yandan meyve ve sebzeler (mantar ve sarımsak hariç), süt ve süt ürünleri (yumurta, bazı peynirler, tereyağı hariç), yağlar, içecekler ve pek çok bebek maması selenyum açısından fakir gıdalardır. Hayvanlarda en çok böbrek korteksinde birikir. Kalp kası dışında diğer kaslarda selenyum düşük, karaciğerde ise orta düzeydedir. Genel olarak, farklı gıdalardaki Se konsantrasyonları şu azalan sırayla; hayvansal gıdalar, sebzeler, tahıllar ve meyveler şeklindedir. Ayrıca gıdalardaki Se içeriği büyük ölçüde bitki ve hayvanların yetiştiği topraktaki Se içeriğine bağlıdır <sup>65</sup>.

Amerikan Tarım Bakanlığı veri tabanı kullanılarak bazı besinlerin 100 gramlarındaki selenyum içerikleri **Tablo 4'de** verilmiştir <sup>66</sup>.

**Tablo 4:** Bazı besinlerin selenyum içerikleri <sup>66</sup>

Besinler	Selenyum ( $\mu\text{g}$ )
Brezya fıncığı	1917.6
Tuna	108.2
İstiridye (çiğ)	79.9
Midye	64
Karides	49.5
Sığır eti	36
Tavuk eti	30.3
Pirinç	10.3
Beyaz ekmek	28.8
Süt (yağsız )	16.3

Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi 2015 raporlarına göre yetişkin erkek ve kadınların günlük alması gereken selenyum miktarı 70  $\mu\text{g}$  olarak belirtilmiştir<sup>67</sup>.

Diyetle selenyum alımı 7  $\mu\text{g/gün}$  ile 4990  $\mu\text{g/gün}$  arasında değişmektedir<sup>68</sup>. Türkiye'de yapılan çalışmalarda, günlük selenyum alım düzeyleri ortalama 30-36,5  $\mu\text{g/gün}$  ve 43-44  $\mu\text{g/gün}$  olarak bulunmuştur<sup>69,70</sup>. Bu sonuçlar da ülkemizde diyetle selenyum alımının önerilen miktardan daha az olduğunu göstermektedir.

İnsanlarda eksiklik bulgularını önlemek için alınması gereken minimum Se miktarının 10  $\mu\text{g/gün}$  iken tolere edilebilecek maksimum alımın ise 400  $\mu\text{g/gün}$  olduğu tahmin edilmektedir<sup>71</sup>.

Çocuklar ve ergenler için Se gereksinimi ile ilgili veriler yetersizdir. Bu nedenle, çocuklar ve ergenler için referans değerler yetişkinler için derlenen

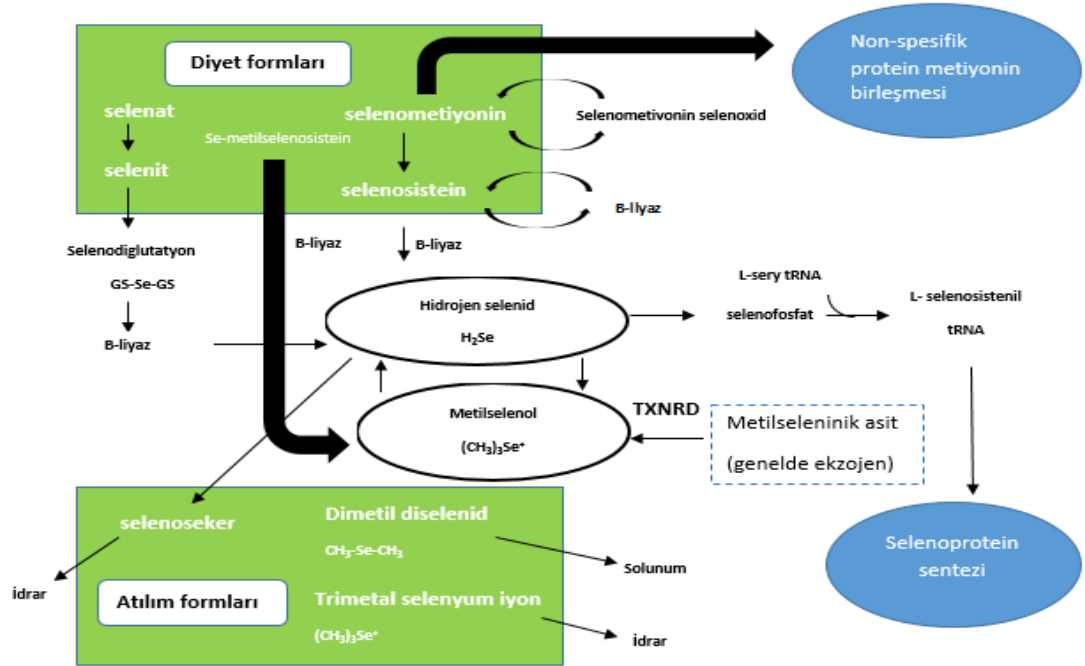
değerlere dayanmaktadır ve vücut ağırlığındaki farklılıklar ve büyüme gereksinimleri dikkate alınarak, selenyum alımı için elde edilen tahmini değerler şunlardır; 1 ila 4 yaş arası için 15 µg/gün, 4 ila 7 yaş arası 20 µg/gün, 7 ila 10 yaş arası 30 µg/gün, 10 ila 13 yaş arası 45 µg/gün ve 13 ila 15 yaş arası 60 µg/gün, 15 ila 19 yaş arası erkek çocuklar için tahmini değeri 70 µg/gün ve aynı yaştaki kızlar için 60 µg/gün'dür.<sup>72</sup>

Yenidoğanlarda total GPx aktivitesi ve Se düzeyi annelerinden ve diğer erişkinlerden daha düşüktür. Büyüme çağında olmalarından dolayı bebek ve çocuklarda da daha düşüktür. Emziren ve hamile kadınlarda selenyum ihtiyacı artmıştır. Bu nedenle eksiklik gelişme riski çocuklarda ve doğurma çağındaki kadınlarda artmıştır. Anne sütündeki Se miktarı tükettikleri gıdalarla orantılı olmakla birlikte bebek için biyoyararlılığı mükemmeldir. Kolostrum ve geçiş sütü olgun süte kıyasla Se içeriği açısından daha zengindir<sup>73,74</sup>.

### **2.2.2. Selenyum Metabolizması ve Fizyopatolojisi**

Selenyum, doğal olarak organik (selenometiyonin, selenosistein) ve inorganik (sodyum selenit, sodyum selenat) formlarda bulunur. Selenit ve selenat in vivo olarak selenosisteine çevrilmektedir. Dokularda selenyum "selenometionin" ve "selenosistein" olmak üzere iki farklı formda bulunur. Dokularda sentezlenemeyen selenometionin sadece bitkisel besinler yoluyla alınır, metabolik olarak aktif değildir ve vücutta selenyum yetersizliği meydana geldiğinde kullanılmak üzere depolanır. İnsan vücudu selenometiyoninin %90'ından fazlasını besinlerden ve multimineral

takviyelerinden sağlar. Selenometiyonin, bağırsaktan absorpsiyonunda metiyonin ile yarışır, metiyonin içeren vücut proteinlerine katılır ve depolanır. Transsülfürasyon ile selenosisteine çevrilebilir. Selenoproteinlerde bulunan selenosistein selenyumun biyolojik yönden başlıca formudur ve hayvansal kaynaklı besinlerden sağlanır. Bununla birlikte, selenosistein, selenoprotein biyosentezi için selenofosfata dönüştürülen hidrojen selenit ( $H_2Se$ ) üretmek için indirgenir. Selenosistein biyolojik pH'da anyonik halde bulunur ve bu özelliği, elektron alışverişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlar. Tüm bu selenobileşikleri hidrojen selenide katabolize edilebilir ve dimetil selenid olarak solunum yoluyla veya trimetilselenonyum iyonu olarak idrarla atılır<sup>75</sup>.



**Şekil 2:** Selenyum metabolizması<sup>76</sup>

Selenyum vücutta duodenum ve proksimal jejunumdan etkili olarak emilir, karaciğer ve eritrositler tarafından hızla alındıktan sonra metabolize olmuş

formda plazmaya döner. Eritrositler tarafından indirgenerek plazma proteinlerine bağlanabilecek hale gelir. Alınan selenyumun %55-60'ı idrarla atılır. Toksik seviyelerde ter ve solunumla atılımı önem kazanır<sup>63</sup>.

Selenyum (Se), diyet yoluyla elde edilen bir eser elementtir. Sindirim sistemi tarafından emildikten sonra, çoğunlukla metabolize edildiği karaciğere taşınır, selenoprotein üretimi için kullanılır ve kan dolaşımı yoluyla diğer dokulara yeniden dağıtılır. Bu nedenle karaciğer Se metabolizmasında merkezi bir organdır. Se, selenoenzimlerin aktif bölgesinde bulunan, ancak diğer selenoproteinlerde işlevi bilinmeyen amino asit selenosisteinini (Sec) sentezlemek için kullanılır. Sec, belirli cis ve trans faktörlerinin düzgün bir şekilde çalışmasını gerektiren, oldukça spesifik birleştirme mekanizmaları aracılığıyla peptit zincirine dahil edilir<sup>77</sup>.

Vücuttaki selenyum düzeyi, serum, plazma ve idrarda selenyum konsantrasyonu ve eritrositlerde glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin aktivitesi değerlendirilerek tayin edilmektedir. En sık kullanılan parametre plazma (veya tam kan) selenyum konsantrasyonudur. Sağlıklı insanda normal değerler ileri derecede değişkenlik göstermekte olup coğrafi duruma, toprak ve gıdalardaki selenyum miktarına bağlıdır. Alınan selenyum miktarının ani azalması plazma konsantrasyonuna ve idrarla atılan selenyum miktarına hemen yansımaktadır. Selenyum konsantrasyonu yüksek olan trombositler kısa ömürleri nedeniyle kısa süreli değişimlere duyarlıdır. GPx aktivitesi ve saç ve tırnaktaki selenyum konsantrasyonları ise uzun süreli selenyum durumu hakkında bilgi verir, kısa süreli selenyum değişikliklerine ise duyarlı değildir<sup>63</sup>.

Doğal kaynaklarla alınan selenyum genellikle organik formda (selenometiyonin, metilselenosistein ya da  $\gamma$ -glutamilmethylselenosistein) bulunmaktadır. Bununla birlikte, zenginleştirilmiş gıdalarda ve takviyelerde ise, inorganik formdaki selenyum (sodyum selenit) kullanılmaktadır <sup>78</sup>. Organik selenyumun biyoyararlanımının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada vücuda alınan organik selenyumun %85–95 kadarı bağırsaktan emildiği, bu oranın inorganik selenyum için ise %10 olduğu belirlenmiştir <sup>79</sup>. Absorbe olan selenyum eritrosit, globülin ve albümine bağlanarak dolaşıma girer ve çeşitli organ ve dokulara dağılır. Selenyum karaciğer, böbrek, testis, tiroid ve pankreas dokularında birikme eğilimi göstermekle birlikte, vücutta en yüksek selenyum konsantrasyonunun böbrekte olduğu bilinmektedir. Vücuttaki selenoprotein P gibi selenyum taşıyıcı proteinlerin düzeyleri ve GPx gibi selenyum içeren enzimlerin düzeyleri/aktiviteleri ölçülerek vücuttaki selenyum düzeyleri hakkında bir ön bilgiye sahip olunması mümkündür. Sistemik homeostazın sağlanmasında selenoproteinlerin önemli rolü göz önüne alındığında, bu proteinlerin miktarının olabildiğince yüksek olması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda günlük 125  $\mu\text{g}$  selenyum alımının, GPx-3 konsantrasyonunun 125  $\mu\text{U/L}$  olmasını ve serumdaki selenyum konsantrasyonunun yaklaşık 79  $\mu\text{g/L}$  olmasını sağladığı gözlenmiştir. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan ölçümlerde serum selenyum konsantrasyonunun coğrafi bölge, ülke, etnik köken ve diğer alışkanlıklarına göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir <sup>80</sup>.

### 2.2.3. Selenyum Eksikliği ve Toksisitesi

Se, insanlar için hayati öneme sahip olmakla birlikte, doz ve spesifikasyona bağlı olarak toksik olabilecek bir elementtir. Diğer birçok besinde de olduğu gibi, selenyuma verilen biyolojik yanıtın cinsiyete, selenoprotein genlerindeki nükleotid polimorfizmlerine, bireydeki Se durumuna, bireyin yaşına ve hastalığın varlığına bağlı olduğu düşünülmelidir<sup>81</sup>. Diyet Se yetersizliği ve Se'nin toksik konsantrasyonu arasındaki ince çizgi göz önüne alındığında, selenyum araştırmacılar tarafından hem bir besin maddesi hem de çevresel bir kirlenici olarak incelenmektedir<sup>82</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), küresel olarak Se eksikliğinden muzdarip 40'tan fazla ülke ve bölge olduğunu göstermektedir<sup>83</sup>.

Selenyum eksikliği birçok organ ve sistemde işlevsel ve yapısal bozukluğa yol açabilir ve Se eksikliğine bağlı olarak sıklıkla oluşan hastalıklar dilate kardiyomiyopati (Keshan hastalığı) ve endemik osteoartropati (Kashin-Beck hastalığı)'dir. Keshan hastalığı üreme çağındaki kadınlarda ve 10 yaş üstü çocuklarda sık gözlenen endemik kardiyomiyopati tablosudur. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber, en kabul gören hipotez Se eksikliği nedeniyle görülmesidir. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalarda Keshan hastalığının ortaya çıktığı bölgelerde toprağın Se yönünden eksik olduğu belirlenmiştir. Keshan hastalığı bulunan kişilerin saç, tırnak ve kanlarında Se düzeylerinin kontrol gruplarına göre düşük olduğu ve GPx aktivitelerinin de azaldığı saptanmıştır. Kashin-Beck hastalığı ise, el ve ayak parmaklarının kısılması ve romatoid artriti andıran değişiklikler ile karakterizedir. Selenyum eksikliği sonucu gelişen oksidatif stres ilerleyen zamanlarda eklem lezyonlarına, kırık nekrozuna ve kemik deformasyonlarına yol açabilir. Hastalık 13 yaşına kadar olan

çocuklarda diğer yaş gruplarına göre daha sık gözlenmektedir. Ayrıca, iyot eksikliğinin de hastalığın ortaya çıkışı ve gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir<sup>84</sup>.

Guatemala'da, Burk ve ark. Se düzeyini protein enerji malnütrisyonlu (PEM'li) çocuklarda 23 ng/ml, kontrol grubunda 57 ng/ml bulmuşlardır. Tayland'da yapılan bir çalışmada ise PEM'li çocuklarda serum Se düzeylerinin düştüğü ve Se depolarının belirgin azaldığı bildirilmiştir<sup>85</sup>.

Se düzeyi düşük olan prematüre bebeklerde erken neonatal morbidite oranı daha yüksektir. Prematüre bebeklerde Se eksikliği hipoksi ve solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir. Darlow ve ark. 2003 yılında, bu alandaki diğer çalışmaların bir meta-analizini de içeren, çok merkezli randomize çalışmaya dayanarak erken doğmuş bebeklerin diyetinde ilave Se kullanımının, septik komplikasyon insidansında bir azalmaya katkıda bulunduğunu göstermişlerdir ve bu da yazarların Se'nin diyetle kullanımını önermesine olanak sağlamıştır<sup>86</sup>.

Selenyum eksikliğinde olduğu gibi, yüksek Se alımında da coğrafi bölge önem taşımaktadır. Hindistan gibi topraklarında yüksek miktarda Se bulunan ülkelerde yüksek Se alımı ve buna bağlı toksik etkiler sıklıkla gözlenmektedir. Selenyum fazla alındığında, prooksidan özellik gösterir; serbest radikal üretimini indükleyerek DNA hasarı oluşmasına neden olabilir. Ayrıca, DNA hasarının onarımında görevli olan proteinlerin tiyol gruplarına bağlanarak, inaktif hale gelmelerine de sebep olabilir. Selenyumun fazla tüketilmesi sonucunda, yorgunluk, bulantı, kusma, diyare gibi semptomların yanında, nörolojik fonksiyon bozukluğu gibi ciddi toksik etkiler de gözlenebilir. Kronik olarak yüksek dozda Se maruziyeti ise; "selenozis" adı verilen, karaciğer

hasarı, hematopoezde bozulma, saç dökülmesi, infertilite, tırnak kırılması, kızarıklık, sarımsak benzeri ağız kokusu ve nörolojik bozukluklarla karakterize bir tabloya neden olur. Selenyumun yüksek dozda alımı endokrin sistem üzerinde de ciddi toksik etkiler oluşturmaktadır. Özellikle tiroid hormonlarının sentezi ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentezini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca, Se takviyelerinin yüksek miktarda alınmasının tip 2 diyabet riskini arttırabileceği gösterilmiştir<sup>87</sup>.

Selenyum eksikliği, çocukluk çağı kanserinde, özellikle hematolojik malignitelerde, olumsuz sonuçların bağımsız olarak öngörücüsüdür<sup>88</sup>.

#### **2.2.4. Selenoproteinler ve Selenoproteinlerin Vücuttaki Görevleri**

İnsan genomu selenoproteinleri kodlayan 25 gen içerir. Bu selenoproteinler aktif bölgelerinde selenosistein içerir ve Se biyolojik işlevlerini selenoproteinler aracılığı ile gerçekleştirir. Organizmada, glutatyon peroksidaz (GPx), tioredoksin redüktaz (TrxR), iyodotironin Deiyodinaz (DIO), selenoprotein P(SePP), selenoprotein W gibi çok sayıda selenoprotein olduğu bilinmektedir. Tablo 5'de selenoproteinler ve vücuttaki görevleri özetlenmiştir.

**Tablo 5:** Selenoproteinler ve vücuttaki görevleri

<b>Selenoproteinler</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>İşlev</b>
<b>Glutatyon peroksidaz</b>	GPX	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin azaltılmasını katalize eder. Oksidatif strese karşı koruma
Sitosolik GPx1	GPX1	Antioksidatif savunma
hücre dışı GPx	GPX3	Anti-inflamatuar etki
fosfolipid GPx	GPX4	Fosfolipidlerin hidroperoksitlerini azaltır Apoptozu düzenler
<b>iyodotironin deiyodinaz</b>	DIO	T <sub>4</sub> ve T <sub>3</sub> 'ün dönüşümünü katalize eder
Tip I DIO	DIO1	T <sub>4</sub> 'ü T <sub>3</sub> 'e Dönüştürme
Tip II DIO	DIO2	T <sub>4</sub> 'ten T <sub>3</sub> 'ün yerel üretimi (hücre içi)
Tip III DIO	DIO3	T <sub>4</sub> 'ten rT <sub>3</sub> ve T <sub>3</sub> 'ten T <sub>2</sub> üretimi
<b>tioredoksin redüktaz</b>	TXNRD	Bir kofaktör olarak NADPH a'ya sahip olan oksidoredüktaz aktivitesi
TXNRD sitozolik	TXNRD1	HücreSEL düzeyde ana antioksidan "silah"
TXNRD mitokondriyal	TXNRD2	Hücre proliferasyonunu düzenler
<b>Diğer</b>		
selenoprotein P	SEPP	selenyum ana taşıyıcısı
Selenoprotein K	SELK	Endoplazmik retikulumla ilişkili bozulma ve bağışıklık tepkisi
Selenoprotein N	SELN	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin bozulması
Selenoprotein S	SELS	Transmembran proteini, endoplazmik retikulum stresinde varsayılan rol
Selenoprotein T	SELT	Kalsiyum mobilizasyonu
selenoprotein V	SELV	Testislere özgü ifade
Selenoprotein W	SELW	antioksidan rol

### 2.2.4.1. Glutasyon Peroksidazlar

Glutasyon peroksidazlar (GPx), yapısında Se içerdđi belirlenen ilk selenoproteinlerdir. Enzimlerin yapısı ve lokalizasyonlarına göre sınıflandırılan sekiz izoformu tanımlanmıştır. Bunlardan beşi (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 ve GPx6) aktif bölgelerinde bir Sec kalıntısı içerir. Diğer üç GPx homologunda (GPx5, GPx7 ve GPx8) aktif bölge Sec, Cys ile değiştirilir. Ayrıca, bazı memelilerdeki GPx6 homologları selenoprotein değildir ve aktif bölgede bir Cys'e sahiptir <sup>89</sup>.

Glutasyon peroksidazların ana görevi hücreyi ve lipit membranları oksidatif stresten korumaktır. Selenöz asit veya alkollerin ara ürün olarak oluşturulması ile, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve organik peroksitlerin indirgenmesini sağlayan reaksiyonun katalizlenmesini sağlarlar.

GPx4 spermin yapısal bir bileşenidir ve eksikliğinin fertilitede sorunlara yol açabileceği bilinmektedir. Ayrıca antioksidan olarak tanımlanan ilk enzim olan GPx4'ün sitozolik, mitokondriyal ve nükleer tüm izoformları aynı gen lokusu üzerinde kodlanmıştır <sup>10</sup>.

Bazı GPx'ların görevleri tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** Glutatyon peroksidazlar ve görevleri

<b>Selenoprotein</b>	<b>Doku Dağılımı</b>	<b>Yerleşimi</b>	<b>Görevi</b>
Glutatyon peroksidaz 1 (GPx 1)	Kan, böbrek, karaciğer, plasenta	sitozol	hücrel H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ve lipid peroksidleri azaltır
Glutatyon peroksidaz 2 (GPx 2)	GİS, KC, meme	sitozol	İntestinal peroksidleri azaltır
Glutatyon peroksidaz 3 (GPx 3)	Epididim, böbrek, plazma	plazma	kandaki peroksidleri azaltır
Glutatyon peroksidaz 4 (GPx 4)	KC, testis	Sitozol, mitokondri nükleus(testise özgü)	Fosfolipid peroksiti azaltır
Glutatyon peroksidaz 6 (GPx 6)	Embriyo, koku alma epiteli	sitozol	Koku epitelindeki hücrel H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'yi azaltır

#### 2.2.4.2. Tiyoredoksin Redüktaz

Tiyoredoksin redüktazlar (TrxR), okside tiyoredoksinin redüksiyonundan sorumludur. Ayrıca, ribonükleotid redüktaz ve tiyoredoksin peroksidaz gibi diğer oksidoredüktif enzimlere de elektron donörlüğü yaparlar. TrxR'ler, okside glutatyon, dihidroaskorbik asit, K vitamini, lipit peroksidazlar ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in indirgenmesinde de görev almaktadır<sup>89,90</sup>.

**Tablo 7:** Tioredoksin redüktazlar ve görevleri

<b>Selenoprotein</b>	<b>Doku Dağılımı</b>	<b>Yerleşimi</b>	<b>Görevi</b>
<b>Tioredoksin redüktazlar 1 (TrxR1)</b>	Kalp, böbrek, karaciğer	Antioksidan aktivite, Tioredoksin'in azaltılması, transkripsiyon faktörlerini, apoptozu ve hücre proliferasyonunu kontrol eder	DNA sentezi, kolorektal adenom ve lateral skleroz sırasında mutasyonlar meydana gelebilir.
<b>Tioredoksin redüktazlar 2 (TrxR2)</b>	Adrenal bez, kalp, böbrek, karaciğer	DNA sentezinde hücre büyüme faktörü ve apoptozun inhibisyonu	Mide kanseri ve mide ülseri
<b>Tioredoksin redüktazlar 3 (TrxR3)</b>	Özellikle testislerde	Tioredoksin ve glutaredoksin 2'nin oksitlenmiş formunu azaltır	Bilinmeyen

#### **2.2.4.3. İyodotironin Deiyodinaz**

Tiroksinin (T4) biyolojik olarak aktif hormon triiyodotironine (T3) dönüşümünü katalize eden iyodotironin deiyodinaz (DIO) ailesi 3 farklı izoforma sahiptir. Bu enzimlerin hepsi membran bağlı enzimlerdir ve sekans homolojileri ve katalitik özellikleri aynıdır. Bu üç izozim de, gelişimin her aşamasında hem fetal hem de yetişkin doku ya da hücrelerinde, tiroid hormonunun konsantrasyonunu kontrol altında tutabilmek için sentezlenir. Bu enzim ailesindeki bozuklukların Kashin-Beck hastalığı ile ilişkili olduğu ve tiroid fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu, üstelik bu durumun da iyot ve Se düzeylerine bağlı olduğu bilinmektedir.

İyodotironin deiyodinazlar tiroid hormon aktivasyonunun katalizlenmesinden sorumlu selenosistein içeren bir enzim ailesidir. DIO'ların selenoprotein olarak tanımlanmasının ardından, tiroid hormon sentezi ve metabolizmasında iyottan sonra en önemli eser elementin Se olduğu anlaşılmıştır <sup>91</sup>.

**Tablo 8:** İdotironin deiyodinazlar ve görevleri

Selenoprotein	Doku Dağılımı	Yerleşimi	Görevi
İdotironin deiyodinazlar-1 (DIO1)	Ağırlıklı olarak karaciğer, böbrek, tiroid ve kahverengi yağda	Tiroid ve periferik dokularda aktif T <sub>3</sub> hücre hormonlarının üretimi. Aktif olmayan tiroksini aktif 3, 3'-5' triiyodotironine dönüştürür.	İştah kaybı, kas gücü ve serbest IGF-1 konsantrasyonu
İdotironin deiyodinazlar-2 (DIO2)	Merkezi sinir sistemi, Kahverengi yağ dokusu ve iskelet kası, hipofiz, kalpte yüksek oranda ifade edilir.	Periferik dokularda T <sub>3</sub> üretimi. Tiroid hormonlarının aktivasyonu	Diyabet tip-2, kemik mineral yoğunluğunda azalma, zeka geriliği, Osteoartrit
İdotironin deiyodinazlar-3 (DIO3)	Plasenta, uterus, fetal, deri, serebral korteks ve CNS'de bulunur	Fetüsün T3 hücrelerine yüksek oranda maruz kalmasını önler . Tiroid hormonlarının deaktivasyonu	Kireçlenme

#### **2.2.4.4. Diğer Selenoproteinler**

Selenoprotein P (SePP), plazmada en yaygın bulunan ve selenyumun ana taşıyıcısı olan selenoproteindir. Selenyum depolama bölgeleri sayesinde, vücudun Se deposu olan proteindir. Bu sebeple vücuttaki Se düzeylerinin temel göstergelerinden biridir. SePP, bazı ağır metallerin şelatörü olarak da görev yapmaktadır. Bu metallerle bağlanarak toksik olmayan kompleksler oluşturabilir. SePP'nin anti-tümör etkinliği olabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır.

Selenoprotein P (SelenoP), çoklu selenosistein (Sec) kalıntılarında dahil edilerek karaciğerden diğer dokulara selenyumun (Se) plazma taşıyıcısı olarak işlev görür. Selenosistein liyaz (Scly), Sec'i selenide ayrıştıran ve yeni selenoproteinlerin sentezi için Se sağlayan hücre içi bir enzimdir<sup>77</sup>.

Selenoprotein W kas sisteminin işleyişinden, selenoprotein N ise kas dokusunun gelişiminden sorumludur. Selenoprotein S inflamasyon ve glikoz metabolizmasında görev alırken, selenoprotein M'nin ise ana görevi nöronları oksidatif strese karşı korumaktır<sup>49</sup>.

### **2.3. SELENYUM VE METABOLİK HASTALIKLAR**

#### **2.3.1. Obezite ve Selenyum**

Obezitedeki Se durumu, farklı dokulardaki Se seviyeleri gibi daha rutin olanlar da dahil olmak üzere çeşitli biyobelirteçlerin yanı sıra GPx aktivitesi ve SELENOP seviyeleri gibi fonksiyonel biyobelirteçlerin kullanıldığı bir dizi çalışmada araştırılmıştır. Zhong ve ark. 6440 erkek ve 6849 kadını

kapsayan bir çalışmada, serum Se düzeyleri ile VKİ ters orantılı bulunmuş ve en yüksek ve en düşük çeyrekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Se'nin, zayıf kontrollerle karşılaştırıldığında morbid obezitesi olan kadınlarda ~%15 oranında önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. 573 Madrid okul çocuğunun ayrıntılı bir incelemesi, fazla kilolu ocuklarda (VKİ > 85 Persantil), normal kilolu çocuklara kıyasla hem serum Se hem de Se alımının %14 ve %27 daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, artan VKİ, lojistik regresyon modellerinde kan Se eksikliğinin ve düşük Se alımının önemli bir öngörücüsü olarak kabul edilmiştir <sup>11</sup>. Bu bulgular genel olarak, obez çocuklarda serum ve idrar Se düzeylerinin azaldığını gösteren Błazewicz ve arkadaşlarının çalışması ile de desteklenmektedir <sup>92</sup>.

### **2.3.2. Selenyum ve Oksidatif Stres**

Selenyum, birçok fonksiyonun düzenlenmesinde görev alan enzimlerin yapısında bulunan metabolizma için önemli bir eser elementtir. Özellikle GPx ve TrxR gibi antioksidan enzimlerin yapısında bulunması Se seviyeleri ile oksidatif stres arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Yeterli düzeylerde Se alımı bu enzimlerin optimal düzeyde çalışmasına yardımcı olmakta ve oksidatif stresin önlenmesini sağlamaktadır.

Vücuttaki Se düzeyleri ile GPx ve TrxR aktiviteleri arasında önemli bir ilişki vardır; optimal Se konsantrasyonları sağlanırsa, bu enzimler H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeylerini azaltır. Bu olayın da, inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlediği düşünülmektedir. Ayrıca, Se alımı yeterli seviyelerde

olduğunda hücre içi GPx ve TrxR enzimlerinin tirositleri oksidatif stresten koruduğu bildirilmektedir <sup>93</sup>.

### **2.3.3. Selenyum ve İmmün Sistem**

Selenyumun insanlarda ve hayvanlarda bağışıklık sistemi regülasyonunun önemli bir bileşeni olduğu, esas olarak T lenfositlerinin, B lenfositlerinin, NK hücrelerinin ve nötrofillerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Mevcut çalışmalar ayrıca, hafif bir eksikliğin hücre oksidasyonu, dejenerasyon ve bağışıklık organlarına zarar verme gibi bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasına yol açabileceğini, bağışıklığın azalmasına ve dolayısıyla çeşitli hastalıklara neden olabileceğini göstermiştir <sup>94</sup>.

Selenyumun immün sistem işlevlerinin doğru bir şekilde yerine getirilmesinde de önemli görevleri vardır. Selenyum başta immünoglobülin G ve immünglobülin M olmak üzere antikor sentezi ve lenfosit ve makrofaj aktivasyonunda da önemli roller üstlenmiştir. Ayrıca, yapılan bir çalışmada Se içeren bileşiklerin insan immün yetmezlik sendromu virüsünün (HIV) tam anlamıyla etkin hale geçmesini ve “kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)” gelişimini baskılamada fayda sağlayabileceği gösterilmiştir. Selenyumun antiviral ve antibakteriyel özellikleri olduğu, viral hepatitin birçok formunun gelişimini de baskılayabildiği belirlenmiştir. Ayrıca, Se uygulamasının Ebola virüsü gibi bazı virüslerin RNA’sını etkileyerek enfeksiyondan da koruyabildiğine dair bilgiler bulunmaktadır<sup>95</sup>.

### **2.3.4. Selenyum ve Tiroid Hastalıkları**

Büyüme, gelişme ve metabolizmayı da içeren birçok işlev insanlarda doğrudan veya dolaylı olarak tiroid hormonlarının kontrolündedir. Tiroid hormonlarının tam işlevsel olması için T4'ün T3'e deiyonize olması gerekmektedir. T3 tiroid bezi tarafından salınsa da asıl olarak periferde T4'den DOI enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonla oluşur. Periferde T4 'den T3 üretiminden asıl sorumlu olan DOI-1'in Se içeren bir enzim olduğu gösterilmiştir ve Se'den kısıtlı diyetle beslenen ratlarda DOI-1'in inhibe edildiğini bildiren çalışma da bunu desteklemektedir <sup>96</sup>. Selenyumun tiroid hormon sentezinde DOI-1 aracılığı ile yaptığı T4'ün T3'e dönüşümü fonksiyonundan başka önemli bir rolü daha vardır. Tiroid bezi hücreleri hormon sentezi esnasında iodyasyon işlemi için gereksinim duydukları H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in oksidatif hasar yapıcı etkisine karşı selenoprotein içeren bir enzim olan GPx'in antioksidan etkisi ile korunurlar <sup>97</sup>. Selenyum eksikliğinde DOI-1 ve DOI-2 içeren dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığı dolayısıyla T4/T3 oranının arttığı gösterilmiştir <sup>98-100</sup>. Se eksikliği varsa, tiroid peroksidaz ve GPX düzgün çalışmaz, bu da hem T3'ün verimsiz üretimi hem de serbest radikallere karşı verimsiz koruma, hücre hasarını ve bezin otoimmün yıkımını kolaylaştırır <sup>86</sup>.

Tiroid hastalıkları ülkemiz ve tüm dünyada en sık karşılaşılan hastalıklardandır. Yapılan çalışmalar sonucunda tiroid bezinin doğru ve etkin çalışması için sadece iyot değil, Se, çinko, demir, kalsiyum ve bakır gibi birçok eser elementin de gerekli olduğu belirlenmiştir; Birçok durumda, bu eser elementlerden birinin eksik olması tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir. Bazı durumlarda ise bir eser elementin eksikliği ya da fazlalığı sonucu ortaya

çıkan toksisite belirtilerinin, diğer eser element ile azalabilmesi/artabilmesi mümkündür. Örneğin, bazı çalışmalarda yüksek miktarda Se takviyesinin iyot eksikliğinin etkisini arttırdığı gözlenirken, hayvan deneylerinde uygun miktarda Se'nin iyot fazlalığının toksik etkilerini azalttığı ve tiroid bezindeki inflamatuvar lezyonları engelleyebildiği gözlenmiştir <sup>101</sup>.

Tiroid bezi, selenoproteinlerin çoğunu içerdiğinden, gram doku başına en yüksek selenyum miktarına sahip olan (0,2–2 µg/g) organdır.

Selenyum eksikliğinin, selenoproteinlerin, özellikle de T4'ün T3'e dönüştürülmesinden sorumlu olan iyodotironin deiyodinazların (DIO'lar) işlevini azalttığı için tiroid hormonlarının sentezini azalttığı bulunmuştur. Tiroid hormonlarının bu azalan üretimi, negatif geri besleme kontrolünün olmaması nedeniyle hipotalamik-hipofiz ekseninin uyarılmasına ve TSH üretiminin artmasına neden olur. TSH, DIO'ları T4'ü T3'e dönüştürmek için uyarır<sup>102</sup>, bunun sonucunda daha az aktif glutatyon peroksidazlar (GPx) tarafından yeterince uzaklaştırılmayan hidrojen peroksit üretilir ve tiroid dokusunda birikerek tiroisit hasarına ve ardından fibrozise neden olur<sup>103</sup>.

Tiroid bezi, böbrek ve testis gibi, yüksek düzeyde Selenosistein bağlayıcı protein sekansında (SECIS) mutasyon olan hastalarla yapılan çalışmalar, tiroid metabolizmasında Se'nin kritik rolünü göstermektedir. Bu protein, selenoproteinlerin sentezinde kritik bir rol oynamaktadır. SECIS üzerindeki mutasyonlar sonucu, hormonal konfigürasyon bozulabilir; TSH ve serbest T4 konsantrasyonları artabilir; serbest T3 konsantrasyonları ise azalabilir. Bu etkilere bağlı olarak da sensorinöral saç dökülmesi gibi durumlar ortaya

çıkabilir. Bununla birlikte, kemik gelişim bozukluğu, miyopati, santral sinir sistemi bozuklukları, motor yeteneklerde bozulma, artmış UV hassasiyeti ve artmış insülin rezistansı gibi durumlar da gözlenebilir <sup>6</sup>.

Selenyumun tiroid dokusu üzerindeki koruyucu etkisi hakkında birçok hipotez bulunmaktadır <sup>104</sup>. Bu hipotezlere göre selenyum:

1. Tiroisit yüzeyindeki insan lökosit antijeni- antijen D ilgili (HLA-DR) ekspresyonu azaltabilir.
2. Anti-tiroid antijen ve antikorların konsantrasyonunda düşüşe yol açabilir.
3. B-lenfositlerine bağlı immün yanıtı kontrol edebilir.
4. Proinflamatuvar sitokinleri inhibe edebilir.
5. Prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltabilir.
6. Tiroid dokusunu oksidatif stresten koruyabilir.
7. Selenoprotein sentezini indükleyerek tiroid hormon sentez ve transportunu optimize edebilir.

### **2.3.5. Selenyum ve Adipoz Doku**

Hem sağlıklı, hem de obez kişilerde adipoz dokuda yüksek oranda selenoprotein ekspresyonu olduğunu gösteren son bulgular aynı zamanda Selenyumun adipozit biyolojisindeki önemli rollerini de göstermiş olmaktadır <sup>105,106</sup>. Selenyum ve selenoproteinler, yağ dokusu gelişimi ve işlevi için gereklidir. Selenyum özellikle progenitör hücre proliferasyonunun, adiposit farklılaşmasının ve olgunlaşmasının yanı sıra hücresel fonksiyonları (lipid birikimi ve lipoliz) düzenler, ancak etkisi selenat, selenit ve organik Se bileşikleri arasında farklı olabilir. Selenoproteinlerin spesifik fonksiyonları göz

önüne alındığında, yağ dokusu üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmalar, ağırlıklı olarak redoks homeostazının ve endoplazmik retikulum stresi modülasyonu ile ilgili olabilir. Bu mekanizmalar, tokluğun ve gıda davranışının hipotalamik düzenlenmesinde Se'nin etkisi ile ilişkilidir. Bu nedenle, bozulmuş selenoprotein sentezi, knock-out modellerde gösterildiği gibi, obezite gelişimi de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açan adiposit işlev bozukluğunun altında yatabilir <sup>107</sup>. Selenyuma aşırı maruziyet de selenoprotein ekspresyonunu ve aktivitesini bozabilir<sup>91</sup> ve böylece adipozit işlevini bozabilir. Hem selenoproteinlerin maksimum ekspresyonu hem de selenoprotein eksikliği, farelerde tip 2 diyabet benzeri fenotip gelişimini destekleyebilir ve adipoz doku disfonksiyonuna neden olabilir <sup>107</sup>.

Christina phister ve ark. yaptıkları çalışmada; lenfödem ve lipödem hastalarında Se eksikliği saptanmış ve bunun Se'nin oksidatif stres üzerindeki etkisinden kaynaklanmış olabileceği vurgulamışlardır <sup>108</sup>.

### **2.3.6. Selenyum ve Diyabetes Mellitus**

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen ve kronik ve akut komplikasyonlara neden olabilen ömür boyu süren sistemik bir hastalıktır. Hastalığın ortak sonucu olan kan glukoz yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Diyabetin varlığı, ayrıca koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi makrovasküler

sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Tip 2 diyabet, periferik insülin direncinin gelişmesi, hepatik glukoz üretim regülasyonunun bozulması ve pankreatik beta-hücrelerinin fonksiyonlarının azalması nedeniyle oluşan hipergliseminin oluşturduğu metabolik bir bozukluktur<sup>15</sup>. Diyabet prevelansındaki hızlı artışlardan dolayı son yıllarda yapılan çalışmalar diyabet ve mikronutrientler arasındaki mekanizmayı<sup>9</sup> açıklama yönünde olmuştur<sup>109</sup>. Selenyumun diyabete olan etkisi ve mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Selenyum yetersizliğinde oksidatif stres markerları olan superoksit dismutaz (SOD) ve GPx aktivitelerinde azalma olduğu bilinmektedir ve azalmış SOD ve GPx aktivitelerinin diyabete yol açabileceğini bildirilmektedir<sup>110</sup>. Bu nedenle antioksidan bir element olan Se'nin oksidatif strese bağlı diyabet gelişimine karşı önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir<sup>71</sup>. Ancak uzun süre önerilen miktarların üzerinde alınan Se'nin, GPx sentezini ve aktivitesini artırmamakla birlikte sağlığa olan etkileri de net açıklanamamıştır<sup>111</sup>. Kim ve ark. ise yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen obez ratlarda Se suplementasyonunun insülin direncini azalttığını saptamışlardır<sup>112</sup>.

Selenyum ile diyabet arasındaki muhtemel diğer mekanizma; yüksek Se içeren diyetin glukagon salınımını artırarak, hiperglisemiye neden olabileceği veya GPx1 ve diğer antioksidan selenoproteinlerin overekspresyona neden olması sonucu diyabet gelişmesi riskini artırabileceği yönündedir<sup>113</sup>.

Diyabetin patogenezinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. GPx, TrxR ve SePP gibi selenoproteinlerin ise oksidatif hücre hasarı ve lipoperoksidasyondan koruduğu bilinmektedir. Selenyumun diyabete karşı

koruyucu özelliği olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu doğrultuda yapılan bir çalışma sonucunda, diyabeti olmayan bireylerin diyabetik bireylere kıyasla daha yüksek serum Se konsantrasyonuna sahip olduğu saptanmıştır <sup>114</sup>.

Optimal Se düzeyinin sağlık üzerine önemli yararları vardır. Bununla birlikte Se, doz ve spesifikasyona bağlı olarak toksik etkiye de neden olabilir. Artan serum Se düzeyi; diyabet prevalansı, açlık plazma glukozu ve HbA1c seviyesinde artış ile de ilişkilendirilmiştir. Stranges ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma sonucunda diyetle artan Se alımının tip 2 diyabet riskini artırdığını saptamıştır. Bu bulgular önerilerin üzerinde Se alımıyla birlikte diyabet riski arasındaki endişeleri ortaya koymuştur<sup>115</sup>.

### **2.3.7. Selenyum ve Mortalite**

Serum Se düzeyi yoğun bakımda takip edilen kritik durumda olan hastalarda düşük tespit edilmiş ve Se oklu organ yetmezliği gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Tam kanda düşük serum Se konsantrasyonu ve yüksek oranda indirgenmiş glutatyon arasındaki ilişki, selenyumun glutatyon peroksidazın temizleme kapasitesi için kritik öneme sahip olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca serum Se seviyesi hastanede kalış süresi ve mortalite ile de ilişkilendirilmiştir<sup>116-118</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Bu çalışma Şubat 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara'da üçüncü basamak bir referans merkezi olan Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doktor Rıdvan Ege Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü'ne başvuran olgularla yapılmıştır. Bu çalışma kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına, iyi klinik uygulamalarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurul kurallarına uygun olarak planlandı. Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran olgularda ayrıntılı anamnez (Ek-1) ve antropometrik değerlendirme ve detaylı fizik muayene yapıldı. Olguların pubertesi, Tanner Marshall skorlamasına göre belirlendi <sup>119</sup>. Çocukların Tanner Evrelemesine göre pubertal gelişimi evre 1 olanlar prepubertal, evre 2-5 arasında olanlar pubertal kabul edilerek değerlendirildi. Ağırlık ölçümü sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartıldıktan ve hafif giysileri kaldıktan sonra, boş mesane ile yapıldı. Boy ölçümü manuel olarak milimetre duyarlı Harpenden stadiometre ile uygulandı<sup>120</sup>. Tüm antropometrik ölçümler Neyzi kriterleri<sup>20</sup> temel alınarak ve aynı kişi tarafından uygulandı. Antropometrik ölçümlerde VKİ vücut ağırlığı (kg)/ boy x boy (m<sup>2</sup>)formülüne göre hesaplandı. VKİ ve VKİp, cinsiyet ve yaşa göre Türk standartları için hazırlanan kartlar kullanılarak değerlendirildi <sup>121</sup>. Çalışmaya 2-17 yaş arası VKİ 95 persentil ve üzerinde olan 122 obez olgu ve aynı yaş grubundaki rutin kontrol için başvuran, VKİ normal persentil (25-84 persentil) aralığında olan 60 sağlıklı olmak üzere toplam toplam 182 olgu dahil edildi.

Çalışma iki gruptan oluşmaktadır. Hasta grubu ve kontrol grubu.

**Hasta grubu;** yaşa göre kilosu 95 persentil üstünde olan olgular (n:122)

**Kontrol grubu;** obezitesi olmayan sağlıklı olgular (n:60)

Olguların çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri tablo 9'de özetlenmiştir.

**Tablo 9:** Olguların Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

---

**Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

Şubat 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında herhangi bir sebeple çocuk endokrin polikliniğine başvuran 2-18 yaş arası serum Se düzeyi, tiroid fonksiyonları, glukoz parametreleri çalışılmış olan çocuk ve adölesanlar çalışmaya dahil edildi.

**Çalışmadan dışlanma kriterleri**

- 1) Kronik sistemik hastalığı olanlar
  - 2) Kronik ilaç kullanım öyküsü olanlar
  - 3) Endokrin bozukluğu olanlar
  - 4) Psikotik hastalığı olanlar
  - 5) Sendromik ve monogenik obezitesi olanlar
  - 6) Herhangi bir vitamin ve/veya mineral desteği alanlar veya özel diyet uygulayanlar
  - 7) Malnutrisyonu veya besin emilimini engelleyecek sindirim sistemi hastalığı olanlar (çölyak, ülseratif kolit, crohn hastalığı vb.), iyot eksikliği, çinko eksikliği olanlar
  - 8) Malnutrisyonu veya besin emilimini engelleyecek sindirim sistemi hastalığı olanlar (çölyak, ülseratif kolit, crohn hastalığı vb.), iyot eksikliği, çinko eksikliği olanlar
  - 9) Tanı konulmuş veya araştırılan bir genetik hastalığının ve/veya kromozomal anormaliği olanlar
- 

### **3.2. LABORATUVAR TESTLERİ**

Hastaların venöz kan örneklerinden tam kan sayımı Abbott Architect CellDYN Ruby Analyzer ile optik lazer yöntemi ile, glukoz homeostazına yönelik açlık kan şekeri, Abbott Architect c8000 Chemistry Analyzer ile spektrofotometrik yöntem ile, açlık insülin Abbott Architect i2000 Immunanalyzer ile

kemilüminesans mikro partikül immün ölçüm yöntem ile, HbA1c Biorad D10 Analyzer ile HPLC –Yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile, lipid metabolizmasına yönelik total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid Abbott Architect c8000 Chemistry Analyzer ile spektrofotometrik yöntem ile, tiroid fonksiyon testleri (sT4, TSH, anti- TG, anti- TPO) Abbott Architect i2000 Immunanalyzer ile kemilüminesans mikro partikül immün ölçüm yöntem ile hastanemiz laboratuvarında çalışılmıştır. Spot idrarda iyot ise sabah ilk idrar ile dış laboratuvarında spektrofotometrik yöntem ile çalışılmıştır. Se ise AAS- Atomik absorpsiyon yöntemi ile dış laboratuvarında çalışılmıştır. Gerekli hastalarda ileri radyolojik görüntüleme yapılmıştır. Tüm tetkiklerin en az 8 saat açlığı takiben sabah 08.30-09.30 saatlerinde alınmasına dikkat edildi.

### **3.3. OLGULARIN METABOLİK DEĞERLENDİRME GRUP DAĞILIMLARI**

Olgular metabolik durumlarına göre 3 ana grupta incelendi (Tablo 10).

**Tablo 10:** Olguların metabolik değerlendirme grupları

---

**A) Glukoz metabolizması;**

1. İnsülin direnci olanlar
2. Glukoz intoleransı olanlar
3. Tip 2 DM tanısı alanlar
4. Normal olan olgular (normoglisemikler)

**B) Tiroid metabolizması;**

1. Subklinik hipotiroidi
2. Aşikâr hipotiroidi
3. Otoimmün tiroidit
4. Ötiroid olgular

**C) Lipid metabolizma;**

1. Dislipidemisi olanlar
  2. Dislipidemisi olmayanlar
-

### 3.3.1. Glukoz Metabolizması

**HOMA-IR:** İnsülin direncini belirlemede “homeostasis model assesment insülin direnç indeksi” (HOMA-IR) kullanıldı <sup>15</sup>.

Açlık insülin düzeyinin >15 mU/L olması hiperinsülinemi olarak değerlendirildi. HOMA-IR formülü aşağıda belirtildi.

Açlık plazma glukozu (mmol/l)/18 x açlık plazma insülini (µU/ml) / 22,5

HOMA-IR sınırdeğeri prepubertal 2,5; pubertal 4,0 olarak alındı <sup>122</sup>.

**OGTT (Oral Glukoz Tolerans Test):** Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat açlığı takiben bazal kan şekeri düzeyi, 1.75 gr /kg (maksimum 75 gr) oral verilen glukozdan 0, 30, 60, 120, 180 dakika sonra kan örnekleri alındı. 0. ve 120. dakikada açlık-tokluk insülin düzeyleri alındı. OGTT'nin başlangıcında kan glukozunun 100 mg/dl'nin üzerinde olması bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve 2. saatinde kan glukozunun 140 mg/dl'den fazla olması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirildi <sup>114</sup>.

OGTT sırasında 120. dakika insülin düzeyinin 75 mU/L'den yüksek veya pik insülin düzeyi 150 mU/L olması hiperinsülinemi olarak kabul edildi. OGTT yorumlanması Tablo 11'de belirtildiği üzere yapıldı.

**Tablo 11:** OGTT değerlendirilmesi ve HbA1c

	Normal	Prediyabet	DM
Açlık plazma glukozu	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
120. dd plazma glukozu	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl

---

HbA1c	< %5,7	% 5,7-6,4	≥ % 6,5
-------	--------	-----------	---------

---

### **Tiroid metabolizması:**

Tiroid metabolizması vücut yağ kompozisyonuna etkili olduğundan <sup>58</sup>, tiroid paneli olarak, olgularda sT4 (serum tiroksin), TSH (tiroid stimulan hormon), anti – TG, anti – TPO antikoları, idrarda iyot, tiroid ultrasonografisi yapıldı.

**1) Subklinik hipotiroidi** tanısı normal serum T4 düzeyine karşılık, normalin üstünde serum TSH düzeyi esasına göre kondu <sup>123</sup>.

**2) Aşikâr hipotiroidi**, TSH>10mU/L iken serum serbest T4 düzeyinin düşük olması ile tanımlandı <sup>124</sup>.

**3) Otoimmün tiroidit:** Tiroid otoantikör yüksekliği ve tiroid ultrasonografisinde bezde heterojen görünüm esas alınarak tanımlandı (Anti-Tg >30 U/ml, Anti- TPO >20 U/ml) <sup>125</sup>.

**Ötiroid olgular** ise yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlar içerisindeki serum TSH ve sT4 seviyesi olan ve tiroid ultrasonografisinde yaşa ve cinsiyete göre normal bez hacmine sahip olan olgular olarak değerlendirildi.

Hastalara tiroid ultrasonografisi General Electric Logic 700 Ultrasonografi cihazı ile 7-10 mHz Broad band lineer prob ile incelendi. Tiroid lobları değerlendirildi ve her bir lobun hacmi hesaplandı. İstmus ihmal edilerek her iki tiroid lob hacmi toplanarak toplam hacim elde edildi ve yaşa göre belirlenmiş hacim değerlerine göre tanı konuldu <sup>126</sup>.

### **Lipid metabolizması:**

Dislipidemi tanısı total kolesterol düzeyi >200 mg/dl; LDL düzeyi >130 mg/dl; HDL düzeyi 130 olan olgular olarak değerlendirildi <sup>127</sup>.

## **Metabolik sendrom:**

Çalışmamızda metabolik sendrom ile ilgili tanımlama Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak yapıldı <sup>128</sup>.

**Tablo 12:** Dünya Sağlık Örgütü – 1999 (DSÖ) kriterlerine göre çocuklara uyarlanmış metabolik sendrom kriterleri <sup>129</sup>.

---

### **Anormal glukoz dengesi**

- Açlık hiperinsülinizmi
- Bozulmuş açlık glukozu
- Bozulmuş glukoz toleransı ile

### **Aşağıdakilerden en az 2 kriter mevcudiyeti**

- VKİ > 95 p
  - TG > 105 mg/dl (10 yaş)
  - HDL 95 p veya mikroalbuminüri
- 

Metabolik sendrom tanısı için modifiye DSÖ kriterleri kullanıldı. Obezite (VKİ  $\geq 95$ . persentil), bozuk açlık glukozu ( $\geq 100$  mg/dl), hipertansiyon (sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq 95$ . persentil), dislipidemi (HDL 108 mg/dl, kızlarda  $> 114$  mg/dl, 12 yaş ve üzeri için her iki cinste de  $> 138$  mg/dl) komponentlerinden üçünün veya daha fazlasının bir arada olması metabolik sendrom olarak kabul edildi.

## **3.2. VERİ ANALİZİ**

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 22 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluk durumu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro –Wilk testleri ve histogram grafikleri ile değerlendirildi. Değişkenler

içinde normal dağılıma uyan nümerik değerler için Bağımsız gruplar t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri gruplar arasında karşılaştırmak amacıyla Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon analizleri ile araştırıldı. Ayrıca lineer regresyon, lojistik regresyon ve Genel Doğrusal Model Multivariate (GDM ANCOVA) analizleri yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama, standart sapma veya median ve kategorik değişkenler için yüzde frekans kullanıldı. İstatistiksel farklılık için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. GRUPLARIN İNCELENMESİ

Çalışmamız Şubat 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında yaşları 2 ile 18 arasında değişmekte olan, 102'si (%57,9) kız ve 80'i (%42,1) erkek olmak üzere toplam 182 olgu ile yapıldı. Tüm olguların yaş ortalaması  $11,50 \pm 3,50$  (min:2,5-max:17,6) yıl idi. Çalışma 122'si (%67,03) obez ve 60'ı (%32,9) kontrol olmak üzere 2 grup altında incelendi.

Obez grupta yer alan toplam 122 olgunun 64'ü (%52,5) kız, 58'i (%47,5) erkekti ve yaş ortalamaları  $12,10 \pm 3,20$  yıl idi. Kontrol grubuna dahil edilen 60 olgunun 38'i (%63,3) kız, 22'ü (%36,7) erkekti ve yaş ortalamaları  $10,29 \pm 3,80$  yıl idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Çocukların sosyodemografik özellikleri obezite durumlarına göre tablo 13'de verilmiştir.

**Tablo 13:** Obez ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

Parametre	Obez (n:122)	Kontrol (n:60)	Toplam(n:182)
Yaş (yıl)*	$12,10 \pm 3,20$	$10,29 \pm 3,80$	$11,50 \pm 3,50$
Cinsiyet**	n(%)	n(%)	n(%)
Kız	64(52,5)	38(63,3)	102(57,9)
Erkek	58(47,5)	22(36,7)	80(42,1)

\*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir ve t testi ile karşılaştırılmıştır.

\*\* : Değerler chi-square testi ile karşılaştırılmıştır.

Obez ve kontrol gruplardaki çocukların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; obez grupta yer alan çocukların kilo, boy, VKİ, VKİ-persantil değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Olguların antropometrik özellikleri tablo 14'de verilmiştir.

**Tablo 14:** Obez ve kontrol gruplarının antropometrik değerlerin karşılaştırılması

	Obez (n:122)			Kontrol (n:60)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
Kilo	68,58	20,75	70,00	37,85	14,58	37,00	<0,001
Boy	154,48	15,89	157,85	141,35	18,88	140,85	<0,001
VKİ	27,88	4,05	26,93	18,23	2,92	18,20	<0,001
VKİ-Persentil	98,19	1,70	98,76	49,37	26,74	43,95	<0,001

Değerler t testi ile karşılaştırılmıştır.

Tüm olguların 91'i (% 50) prepubertal, 91'i (% 50) pubertaldi. Obez ve kontrol grupları arasında puberte arasındaki ilişkiye bakıldığında obez grupta 50 olgu (%41) prepubertal, 72 olgu (% 59) pubertal, kontrol grubunda ise 41 olgu (% 63,8) prepubertal, 19 olgu (% 31,7) pubertaldi. Toplam olguların pubertal durumları eşit olmasına karşın, obez ve kontrol grupları karşılaştırıldığında obez grupta pubertal olgular daha fazla bulundu. Olguların pubertal dağılımı tablo 15'de verilmiştir.

**Tablo 15:** Obez ve kontrol grubun pubertal dağılımı

			<b>Obez (n:122)</b>	<b>Kontrol (n:60)</b>	<b>Toplam (n:182)</b>
PUBERTE	Prepubertal	n	50	41	91
		%	41	68,3	50
	Pubertal	n	72	19	91
		%	59	31,7	50

Değerler chi-square testi ile karşılaştırılmıştır.

#### 4.2. OLGULARIN METABOLİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Obez ve kontrol grubunda biyokimyasal ve hormonal değerler karşılaştırıldığında; serum insülin, insülin direnci parametresi (HOMA-IR), TSH ve trigliserid (TG) düzeylerinin obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, serum Se ve HDL düzeyinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bulundu (Tablo 16).

**Tablo 16:** Gruplara göre biyokimyasal ve hormonal değerlerin karşılaştırılması

	<b>Obez (n:122)</b>			<b>Kontrol (n:60)</b>			<b>p</b>
	<b>Mean</b>	<b>S.S.</b>	<b>Medyan</b>	<b>Mean</b>	<b>S.S.</b>	<b>Medyan</b>	
Se	71,78	19,22	69,65	78,24	16,40	74,10	<b>0,041</b>
AKŞ	92,29	10,43	91,00	89,04	7,13	89,00	0,076
İnsülin	17,06	15,77	14,60	8,34	4,67	7,10	<b>&lt;0,001</b>
HOMA-IR	3,93	3,97	3,30	1,88	1,13	1,60	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c	5,61	0,40	5,60	5,49	0,35	5,50	0,287
TSH	2,55	1,34	2,25	2,02	1,13	1,93	<b>0,008</b>
T4	1,04	0,20	1,03	1,07	0,14	1,05	0,239
Anti-TG	15,58	80,76	1,23	8,20	35,32	1,32	0,909
Anti-TPO	11,85	92,11	0,22	10,30	56,27	0,27	0,940
TKOL	162,68	31,87	161,00	161,38	25,99	163,50	0,968
LDL	104,32	28,60	100,50	95,90	17,54	97,00	0,188
HDL	52,39	31,17	49,00	59,55	11,82	59,50	<b>&lt;0,001</b>
TG	106,27	54,34	92,00	78,75	30,17	79,00	<b>0,001</b>

Değerler t testi ile karşılaştırılmıştır.

#### 4.2.1. Obez ve Kontrol Grupları Arasında Glukoz Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Obez ve kontrol grupları arasında glukoz parametreleri karşılaştırıldığında; AKŞ ve HbA1c değerlerinde önemli bir fark olmadığı, **açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin ise obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu** (Tablo 17).

**Tablo 17:**Obez ve kontrol grupta glukoz parametrelerinin karşılaştırılması

	Obez (n:122)			Kontrol (n:60)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
AKŞ	92,29	10,43	91,00	89,04	7,13	89,00	0,076
İnsülin	17,06	15,77	14,60	8,34	4,67	7,10	<b>&lt;0,001</b>
HOMA-IR	3,93	3,97	3,30	1,88	1,13	1,60	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c	5,61	0,40	5,60	5,49	0,35	5,50	0,287

Değerler t testi ile karşılaştırılmıştır.

Obez grupta glukoz metabolizma bozukluğu açısından ileri inceleme amacı ile HbA1c bakıldı ve OGTT yapıldı. Obez grupta; 56 (%45,9) olguda açlık hiperinsülinemisi, 55 (%45,1) olguda insülin direnci (IR), 13 (%10,7) olguda bozulmuş açlık glukozu (BAG), 23 (%19,7) olguda bozulmuş glukoz toleransı (BGT), 3 (%2,5) olguda tip 2 DM ve 62 (%50,8) olguda anormal glukoz dengesi saptandı. Obez olgularda glukoz metabolizma bozuklukları dağılımı tablo 18'te gösterilmiştir.

**Tablo 18:** Obez olgularda glukoz metabolizma bozukluklarının dağılımı

Parametre		n	%
Açlık hiperinsülinemisi	Yok	66	54,1
	Var	56	45,9
IR	Yok	67	54,9
	Var	55	45,1
BAG	Yok	109	89,3
	Var	13	10,7
BGT	Yok	94	80,3
	Var	23	19,7
DM	Yok	119	97,5
	Var	3	2,5
Anormal glukoz dengesi (BAG/BGT/DM/IR)	Yok	60	49,2
	Var	62	50,8

Değerler Fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.

IR: insülin direnci, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı,

DM: diabetes mellitus

#### **4.2.2. Obez ve Kontrol Grubunda Tiroid Metabolizması Değerlendirilmesi**

Obez ve kontrol gruplarında tiroid hormon değerleri karşılaştırıldığında; **TSH düzeylerinin obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu**, sT4, Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 19).

**Tablo 19:** Obez ve kontrol grupta tiroid metabolizması parametrelerinin karşılaştırılması

	Obez (n:122)			Kontrol (n:60)			p
	Mean	S.S.	Medya n	Mean	S.S.	Medya n	
TSH	2,55	1,34	2,25	2,02	1,13	1,93	<b>0,008</b>
sT4	1,04	0,20	1,03	1,07	0,14	1,05	0,239
Anti-TG	15,58	80,76	1,23	8,20	35,32	1,32	0,909
Anti-TPO	11,85	92,11	0,22	10,30	56,27	0,27	0,940

Değerler Fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.

Obez ve kontrol gruplarında yaşa göre tiroid volüm artışı karşılaştırıldığında **obez olgularda tiroid volüm artış oranlarının istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulundu.** Tiroid volümü artan tüm olgular obez grupta idi (Tablo 20).

**Tablo 20:** Gruplara göre tiroid volüm artışı dağılımının karşılaştırılması

			Obez	Kontrol	p
			(n:122)	(n:60)	
Tiroid volümü	Normal	n	95	42	<b>0.005</b>
		%	83,3	100,0	
	Artmış	n	19	0	
		%	16,7	0,0	

Obez olguların tiroid metabolizma bozukluklarına göre klinik dağılımları tablo 21’de verilmiştir. Obez grupta; 21 (%17,2) olguda subklinik hipotiroidi, 53 (%43,4) olguda otoimmün tiroidit, 22 (%18) olguda Anti-TG pozitifliği, 6 (%4,9) olguda Anti-TPO pozitifliği saptandı.

**Tablo 21:** Obez olgularda tiroid metabolizma bozukluklarının dağılımı

		n	%
Subklinik hipotiroidi	Var	21	17,2
	Yok	101	82,8
Aşık ar hipotiroidi	Var	0	0
	Yok	122	100
Otoimmün Tiroidit	Var	53	43,4
	Yok	69	56,6
Anti TG pozitifliği	Var	22	18,0
	Yok	100	82,0
Anti TPO pozitifliği	Var	6	4,9
	Yok	116	95,1

Fisher-Freeman-Halton exact test

#### 4.2.3. Obez ve Kontrol Gruplarında Lipid Metabolizması Değerlendirilmesi

Obez ve kontrol gruplarında kan lipid parametreleri karşılaştırıldığında; **TG'nin obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, HDL düzeyinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bulundu, LDL VE T.KOL. düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 22).**

**Tablo 22:** Obez ve kontrol grupta lipid metabolizması parametrelerinin karşılaştırılması

	Obez (n:122)			Kontrol (n:60)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
TKOL	162,68	31,87	161,00	161,38	25,99	163,50	0,968
LDL	104,32	28,60	100,50	95,90	17,54	97,00	0,188
HDL	52,39	31,17	49,00	59,55	11,82	59,50	<b>&lt;0,001</b>
TG	106,27	54,34	92,00	78,75	30,17	79,00	<b>0,001</b>

Mann-Whitney U testi

Obez olguların lipid metabolizma bozukluklarına göre klinik dağılımları tablo 23’de verilmiştir. Obez grupta; 50 (%41) olguda dislipidemi, 46 (%46) olguda hepatostatoz, 24 (%19,8) olguda metabolik sendrom saptandı.

**Tablo 23:** Obez olgularda lipid metabolizma bozukluklarının dağılımı

		n	%
Dislipidemi	Var	50	41,0
	Yok	72	59,0
Hepatostetoaz	Var	46	46,0
	Yok	54	54,0
Metabolik sendrom	Var	24	19,8
	Yok	97	80,2

#### 4.3. SELENYUM METABOLİZMA DEĞERLENDİRİLMESİ

Obez ve kontrol grupları arasında **serum selenyum düzeyi (SSD) düşüklüğü sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık saptandı**, SSD düşüklüğü oranı obezlerde %50.8 iken kontrol grubunda %35 oranındaydı (Tablo 24). Tüm olgular değerlendirildiğinde 83 (% 45,6) olguda Se düşüklüğü saptandı.

**Tablo 24:** Gruplara göre SSD düşüklüğü dağılımının karşılaştırılması

Parametre		Obez (n:122)	Kontrol (n:60)	p değeri
SSD normal	n	60	39	<b>0.043</b>
	%	49,2	65,0	
SSD düşük	n	62	21	
	%	50,8	35,0	

Değerler Fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.  
SSD: Serum selenyum düzeyi

Obezitenin SSD düşüklüğü üstündeki etkisini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin önemli olduğu bulundu (omnibus test p=0.043). Modelin bağımsız değişkeni obezite durumudur (referans kategori: normal kilolular, risk kategorisi: obezler). **Obezlerde normal kilolulara göre SSD düşüklüğü riski 1.9 kat artmış olarak bulundu (tablo 25).**

**Tablo 25:** SSD düşüklüğü tahmini lojistik regresyon analizi

Parametre	B	p değeri	O.R.	%95 C.I. OR	
				Alt	Üst sınır
Grup (ref kat: normal, risk kat: obez)	0,652	0,045	<b>1,919</b>	1,014	3,633
Constant/Sabit?	-0,293	0,072	0,746		

Obez olgular SSD'ye göre Se düzeyi normal (Grup 1) ve Se düzeyi düşük (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'de yer alan toplam 60 olgunun 34'ü (%56,7) kız, 26'sı (%43,3) erkekti ve yaş ortalamaları 12,10±2,94 yıl idi. Grup 2'ye dahil edilen 62 olgunun 30'u (%48,4) kız, 32'si (%51,6) erkekti ve yaş ortalamaları 12,03±3,45 yıl idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Grup 1 ve Grup 2'nin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı tablo 26'da verilmiştir.

**Tablo 26:** Grup 1 ve Grup 2'nin sosyodemografik özellikleri

	Grup 1 (n:60)	Grup 2 (n:62)
	A.O±S.S. ya da n(%)	A.O±S.S. ya da n(%)
<b>Yaş (yıl)</b>	12,10 ±2,94	12,03±3,45
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	34(56,7)	30(48,4)

Erkek	26(43,3)	32(51,6)
-------	----------	----------

Grup 1 ve Grup 2'nin antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık yoktu (Tablo 27).

**Tablo 27:** Grup 1 ve Grup 2'nin antropometrik değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:60)			Grup 2 (n:62)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
Kilo	67,37	18,31	67,35	69,75	22,96	71,25	0,530
Boy	154,52	13,71	156,00	154,45	17,86	158,15	0,489
VKİ	27,62	3,39	26,91	28,14	4,62	26,97	0,575
VKİp	98,12	1,81	98,76	98,26	1,61	98,77	0,497
RBMİ	139,51	15,52	137,0	144,14	18,20	141,5	0.201

Grup 1 ve Grup 2'de puberte arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu (Tablo 28).

**Tablo 28:** Grup 1 ve Grup 2'de puberte arasındaki ilişki/durumu

		Grup 1 (n:60)	Grup 2 (n:62)	p
Prepubertal	n	21	29	0.255
	%	35,0	46,8	
Pubertal	n	39	33	
	%	65,0	53,2	

Grup 1 ve Grup 2 arasında biyokimyasal ve hormonal parametreler karşılaştırıldığında; açlık **insülin**, **HOMA-IR**, **HbA1c**, **2. Saat kan glukozu değerlerinin Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu** (Tablo 29).

**Tablo 29:** Grup 1 ve Grup 2 arasında biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:60)			Grup 2 (n:62)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
Se	89,17	12,73	86,85	57,70	8,99	57,45	<b>&lt;0,001</b>
AKŞ	90,62	7,37	89,00	93,90	12,57	92,00	0,146
İnsülin	14,09	7,13	13,55	19,94	20,66	15,75	<b>0,024</b>
HOMA-IR	3,17	1,63	3,00	4,66	5,25	3,40	<b>0,034</b>
HbA1C	5,53	0,37	5,50	5,69	0,41	5,63	<b>0,019</b>
2. SAAT KŞ	116,65	24,09	117,00	128,05	30,30	120,50	<b>0,028</b>
TSH	2,28	1,04	2,10	2,80	1,55	2,54	0,157
sT4	1,05	0,20	1,04	1,04	0,20	1,02	0,580
Anti-TG	6,19	30,02	1,16	24,66	109,06	1,41	0,320
Anti-TPO	0,55	0,93	0,19	22,79	128,76	0,29	0,161
TKOL	165,13	29,64	161,00	160,31	33,96	162,00	0,594
LDL	105,43	28,28	102,00	103,24	29,10	98,50	0,564
HDL	54,87	43,50	49,00	50,00	9,21	48,00	0,939
TG	107,93	52,84	99,50	104,66	56,14	86,00	0,491

Mann-Whitney U testi

#### 4.3.1. Grup 1 ve Grup 2'nin Glukoz Metabolizması Değerlendirilmesi

Grup 1 ve Grup 2 arasında kan glukoz parametreleri karşılaştırıldığında; **insülin, HOMA-IR, HbA1c, 2. Saat kan glukozu değerlerinin Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu, AKŞ ile ise korelasyon saptanmadı (Tablo 30).**

**Tablo 30:** Grup 1 ve Grup 2 arasında kan glukoz parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:60)			Grup 2 (n:62)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
AKŞ	90,62	7,37	89,00	93,90	12,57	92,00	0,146
İnsülin	14,09	7,13	13,55	19,94	20,66	15,75	<b>0,024</b>
HOMA-IR	3,17	1,63	3,00	4,66	5,25	3,40	<b>0,034</b>
HbA1C	5,53	0,37	5,50	5,69	0,41	5,63	<b>0,019</b>
2. SAAT KAN KŞ	116,65	24,09	117,00	128,05	30,30	120,50	<b>0,028</b>

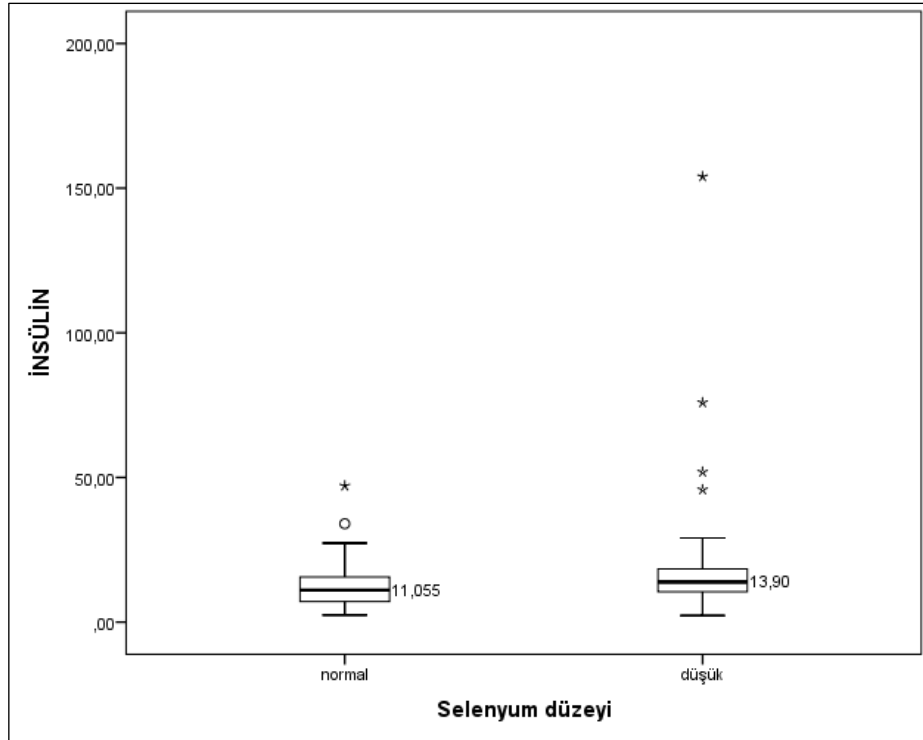
Mann-Whitney U testi

**Obez olgularda SSD ile kan glukoz parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, açlık kan glukozu, insülin ve HbA1c arasında istatistiksel olarak önemli negatif yönde, zayıf bir korelasyon olduğu bulundu (Tablo 31).**

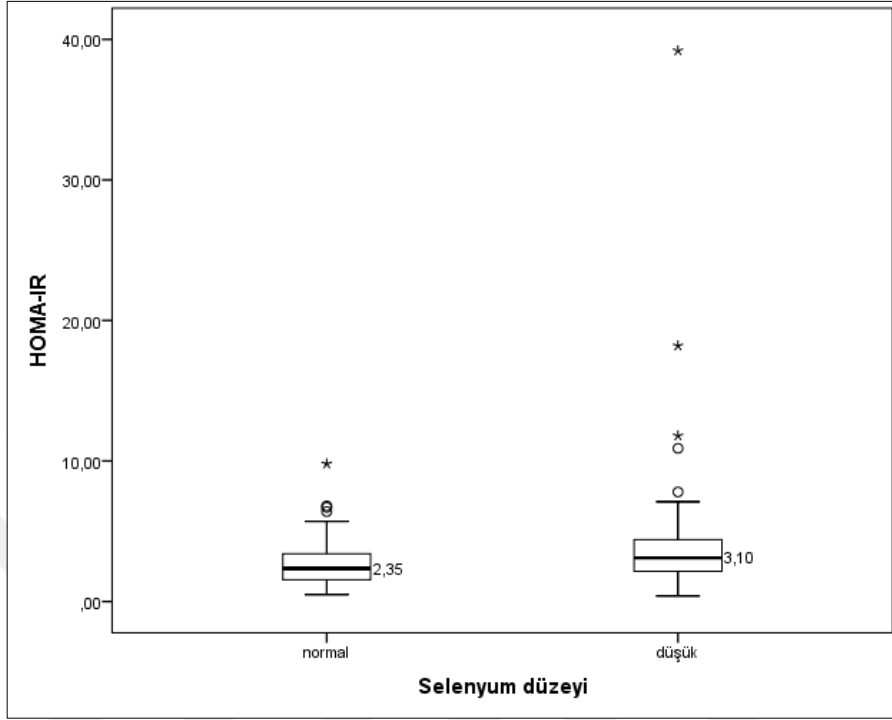
**Tablo 31:** Obez olgularda serum selenyum düzeyi ile kan glukoz parametreleri arasındaki korelasyonlar

		Se	AKŞ	İnsülin	HOMA-IR	HbA1C	2.SAAT KŞ
Se	r	1,000	-,187	-,179	-,170	-,194	-,105
	p	.	<b>,039</b>	<b>,049</b>	,061	<b>,033</b>	,271
AKŞ	r		1,000	,522	,608	,277	,329
	p		.	,000	,000	,002	,000
İNSÜLİN	r			1,000	,959	,229	,305
	p			.	,000	,011	,001
HOMA-IR	r				1,000	,274	,326
	p				.	,002	,000
HbA1C	r					1,000	,112
	p					.	,241
2. Saat KŞ	r						1,000
	p						.

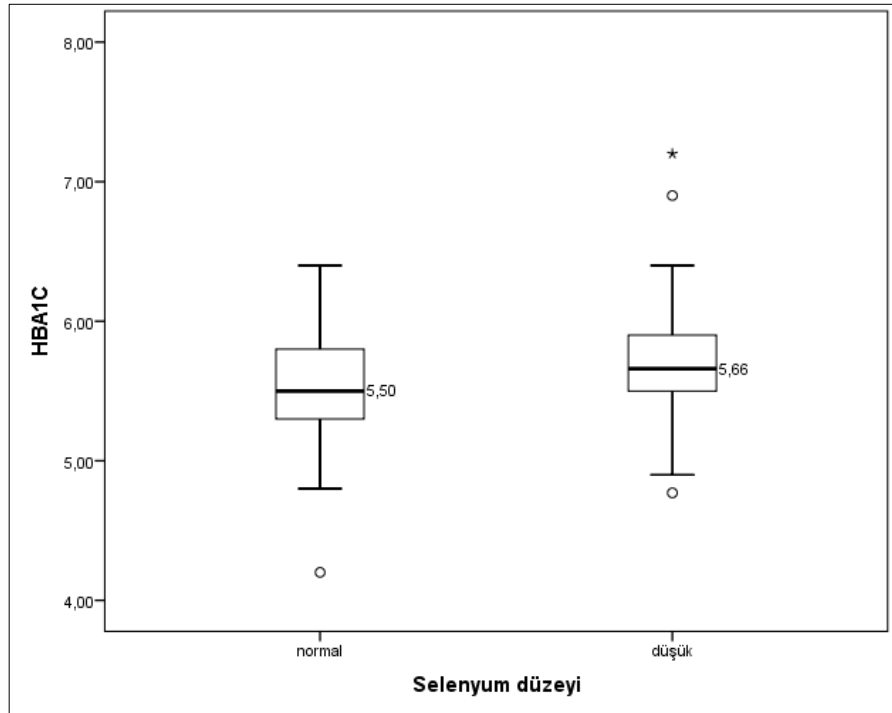
Spearman korelasyon analizine göre ilk değerler korelasyon katsayısını (r değeri), ikinci değerler p değerini göstermektedir.



**Şekil 3:** SSD düzeyine göre insülin düzeyi



**Şekil 4:** Selenyum düzeyine göre HOMA-IR düzeyi



### **Şekil 5: Se düzeyine göre HbA1c düzeyi**

Grup 1 ve Grup 2 arasında glukoz homeostaz bozuklukları karşılaştırıldığında açlık hiperinsülinemisi, Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG), Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Tip 2 DM görülme sıklıklarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı, **insülin rezistansı (IR) ve anormal glukoz dengesi görülme oranlarının ise Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.**

Açlık hiperinsülinemisi; Grup 1'de 23 (% 38,3) olguda, Grup 2'de ise 33 (% 53,2) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.

**İnsülin rezistansı; Grup 1'de 17 ( % 28,3) olguda, Grup 2'de ise 38 ( % 61,3) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı yükseklik olduğu saptandı.**

Bozulmuş Açlık Glukozu; Grup 1'de 4 (% 6,7) olguda, Grup 2'de ise 9 (% 14,5) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.

Bozulmuş Glukoz Toleransı; Grup 1'de 10 (% 19,7) olguda, Grup 2'de ise 13 (% 21,3) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.

Tip 2 DM; Grup 1'de saptanmazken Grup 2'de ise 3 (% 4,8) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.

**Anormal glukoz dengesi; Grup 1'de 38 (% 61,3) olguda, Grup 2'de ise 24 (% 40) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında grup 2'de grup**

**1'e göre anlamlı yükseklik olduğu saptandı.** Grup 1 ve Grup 2'de glukoz homeostaz bozuklarının karşılaştırılması tablo 32'de gösterilmiştir.

**Tablo 32:** Grup 1 ve Grup 2 arasında glukoz homeostaz bozukluklarının karşılaştırılması

		Grup 1 (n:60)		Grup 2 (n:62)	p
Açlık hiperinsülinemi	Var	n	23	33	0.099
		%	38,3	53,2	
	Yok	n	37	29	
		%	61,7	46,8	
IR	Var	n	17	38	<0.001
		%	28,3	61,3	
	Yok	n	43	24	
		%	71,7	38,7	
BAG	Var	n	4	9	0.266
		%	6,7	14,5	
	Yok	n	56	53	
		%	93,3	85,5	
BGT	Var	n	10	1	0.813
		%	17,9	21,3	
	Yok	n	46	48	
		%	82,1	78,7	
DM	Var	n	0	3	0.244
		%	0,0	4,8	
	Yok	n	60	59	
		%	100,0	95,2	
Anormal Glukoz Dengesi	Var	n	24	38	0.029
		%	40,0	61,3	
	Yok	n	36	24	
		%	60,0	38,7	

IR: insülin direnci, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, DM: diabetes mellitus

#### 4.3.2. Grup 1 ve Grup 2'de Tiroid Metabolizması Değerlendirilmesi

Grup 1 ve Grup 2'de tiroid hormon parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunamadı (Tablo 33).

**Tablo 33:** Grup 1 ve Grup 2 arasında tiroid hormon parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:60)			Grup 2 (n:62)			p
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
TSH	2,28	1,04	2,10	2,80	1,55	2,54	0,157
T4	1,05	0,20	1,04	1,04	0,20	1,02	0,580
ANTI-TG	6,19	30,02	1,16	24,66	109,06	1,41	0,320
ANTI-TPO	0,55	0,93	0,19	22,79	128,76	0,29	0,161

Mann-Whitney U testi

Obez olgularda SSD ile tiroid parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olmadığı bulundu (Tablo 34).

**Tablo 34:** Obez olgularda serum Se değeri ile tiroid değerleri arasındaki korelasyonlar

		Se	TSH	T4	ANTI-TG	ANTI-TPO	Tiroid Volüm
Se	r	1,000	-,161	,117	-,144	-,177	-,049
	p	.	,076	,200	,114	,052	,608
TSH	r		1,000	-,175	-,048	,116	,049
	p		.	,054	,599	,205	,607
T4	r			1,000	-,057	,019	-,253
	p			.	,531	,831	,007
Anti-TG	r				1,000	,265	-,120
	p				.	,003	,204
Anti-TPO	r					1,000	,190
	p					.	,043
Tiroid	r						1,000

Volüm	p
-------	---

Spearman korelasyon analizine göre ilk değerler korelasyon katsayısını (r değeri), ikinci değerler p değerini göstermektedir.

Se düşüklüğünün tiroid volüm artışı üstündeki etkisini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin önemli olduğu bulundu (omnibüs test p=0.013). Modelin bağımsız değişkeni Se durumudur (referans kategori: normal düzey, risk kategorisi: Se düşük olanlar). **Se düşüklüğü olanlarda normal olan kişilere göre tiroid volümünde artma riski 3.59 kat artmış olarak bulundu** (tablo 35).

**Tablo 35:** Tiroid volüm artışı tahmini lojistik regresyon analizi

	B	p	O.R.	% 95 C.I. OR	
				Alt sınır	Üst sınır
Se (ref kat:normal, risk kat:düşük)	1,279	0,020	3,593	1,226	10,533
Constant	-2,095	,000	,123		

Grup 1 ve Grup 2 arasında tiroid metabolizma bozuklukları karşılaştırıldığında; tiroidit ve Anti-TG pozitifliği görülme sıklıklarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı, **subklinik hipotiroidi ve Anti-TPO pozitifliği görülme oranlarının ise grup 2'de grup 1'e göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.**

Subklinik Hipotiroidi; Grup 1'de 6 ( % 10) olguda, Grup 2'de ise 15 (% 24,2) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı yükseklik olduğu saptandı.

Anti-TPO pozitifliği; Grup 1’de görülmezken, Grup 2’de 6 (% 9,2) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında grup 2’de grup 1’e göre anlamlı yükseklik olduğu saptandı.

Se düzeyi ile tiroidit arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı bulundu.

Se düzeyi ile Anti-TG pozitifliği arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı bulundu.

**Tablo 36:** Grup 1 ve Grup 2 arasında tiroid metabolizma bozukluklarının karşılaştırılması

		Grup 1 (n:60)		Grup 2 (n:62)	p
Sublinik hipotiroidi	Var	n	6	15	<b>0.033</b>
		%	10,0	24,2	
	Yok	n	54	47	
		%	90,0	75,8	
Otoimmün Tiroidit	Var	n	24	29	0.450
		%	40,0	46,8	
	Yok	n	36	33	
		%	60,0	53,2	
Anti-TG pozitifliği	Var	n	10	12	0.880
		%	16,7	19,4	
	Yok	n	50	50	
		%	83,3	80,6	
Anti-TPO pozitifliği	Var	n	0	6	<b>0.028</b>
		%	0,0	9,7	
	Yok	n	60	56	
		%	100,0	90,3	

Grup 1 ve Grup 2 arasında yaşıa göre tiroid volümünde artış varlığı karşılaştırıldığında Grup 2'de volüm artışının istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulundu (Tablo 37).



**Tablo 37:** Grup 1 ve Grup 2 arasında yaşa göre tiroid volüm artışlarının karşılaştırılması

			<b>Grup 1 (n:60)</b>	<b>Grup 2 (n:62)</b>	<b>p</b>
Tiroid volüm artışı	Normal	n	50	45	<b>0.036</b>
		%	90,9	76,3	
	Artmış	n	5	14	
		%	9,1	23,7	

#### 4.3.3. Grup 1 ve Grup 2’de Lipid Metabolizması Değerlendirilmesi

Grup 1 ve Grup 2 arasında kan lipid parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olmadığı bulundu (Tablo 38).

**Tablo 38:** Grup 1 ve Grup 2 arasında kan lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Grup 1 (n:60)</b>			<b>Grup 2 (n:62)</b>			<b>p</b>
	Mean	S.S.	Medyan	Mean	S.S.	Medyan	
TKOL	165,13	29,64	161,00	160,31	33,96	162,00	0,594
LDL	105,43	28,28	102,00	103,24	29,10	98,50	0,564
HDL	54,87	43,50	49,00	50,00	9,21	48,00	0,939
TG	107,93	52,84	99,50	104,66	56,14	86,00	0,491

Mann-Whitney U testi

Obez çocuklarda SSD değeri ile kan lipid değerleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olmadığı bulundu (Tablo 39).

**Tablo 39:** Obez çocuklarda serum Se değeri ile kan lipid değerleri arasındaki korelasyonlar

		Se	T. kolestol	LDL	HDL	TG
Se	r	1,000	,079	,120	,055	,077
	p	.	,390	,188	,544	,401
T.Kolestrol	r		1,000	,840	,155	,361
	p		.	,000	,088	,000
LDL	r			1,000	-,124	,446
	p			.	,174	,000
HDL	r				1,000	-,332
	p				.	,000
TG	r					1,000
	p					.

Spearman korelasyon analizine göre ilk değerler korelasyon katsayısını (r değeri), ikinci değerler p değerini göstermektedir.

Grup 1 ve Grup 2’de dislipidemi görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında Grup 1’de 29 (% 48,3) olguda, Grup 2’de ise 21 (% 33,9) olguda dislipidemi mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu. (Tablo 40).

**Tablo 40:** Grup 1 ve Grup 2 arasında dislipidemi ilişkisi

			Grup 1 (n:60)	Grup 2 (n:62)	p
Dislipidemi	Var	n	29	21	
		%	48,3	33,9	0.150
	Yok	n	31	41	

	%	51,7	66,1
--	---	------	------

Grup 1 ve Grup 2'de metabolik sendrom görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; Grup 1'de 12 (% 20,3) olguda, Grup 2'de ise 12 (% 19,4) olguda metabolik sendrom mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu (Tablo 41).

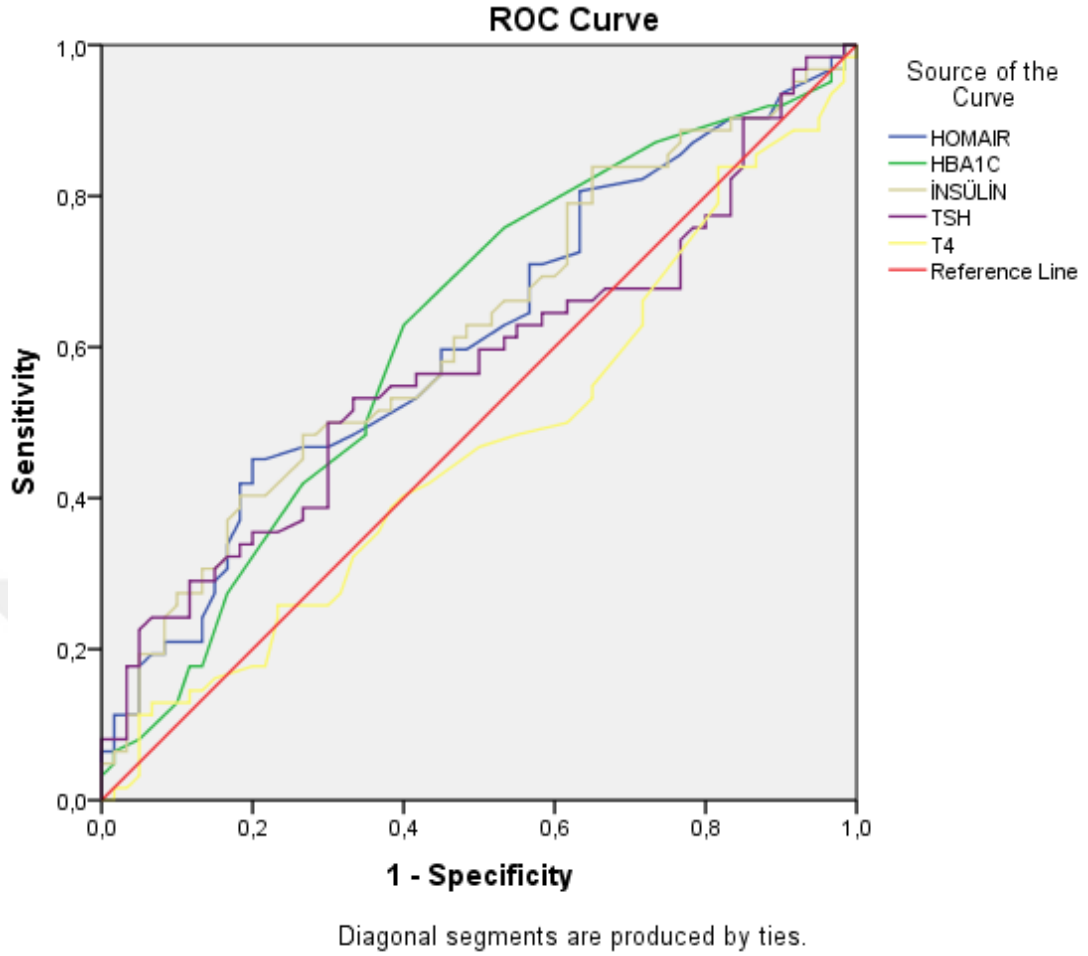
**Tablo 41:** Grup 1 ve Grup 2 arasında Metabolik Sendrom ilişkisi

		<b>Grup 1 (n:60)</b>		<b>Grup 2 (n:62)</b>	<b>p</b>
Metabolik sendrom	Var	n	12	12	1.000
		%	20,3	19,4	
	Yok	n	47	50	
		%	79,7	80,6	

Grup 1 ve Grup 2'de hepatosteatoz görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı bulundu (Tablo 42).

**Tablo 42:** Grup 1 ve Grup 2 arasında hepatosteatoz varlığının karşılaştırılması

		<b>Grup 1 (n:60)</b>		<b>Grup 2 (n:62)</b>	<b>p</b>
Hepatosteatoz	Var	n	21	25	0.803
		%	44,7	47,2	
	Yok	n	26	28	
		%	55,3	52,8	



**Şekil 6:** HOMA-IR için eğri atındaki alanlar

Selenyum düşüklüğü tanısında kan şeker ve tiroid fonksiyon testlerinin yerinin değerlendirildiği ROC analizinde eğri altındaki alanların HOMA-IR, HbA1c ve insülin için önemli olduğu ancak diagnostik değerinin zayıf oldukları bulundu (Tablo 43).

**Tablo 43:** Eğri altındaki alanlar

<b>Eğri Altındaki Alanlar</b>					
Değişkenler	Alan	SH	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
HOMA-IR	,611	,051	<b>,034</b>	,512	,711
HbA1C	,622	,051	<b>,020</b>	,522	,722
İNSÜLİN	,618	,051	<b>,024</b>	,519	,718
TSH	,574	,052	,157	,472	,677
T4	,471	,053	,580	,368	,574

## 5. TARTIŞMA

Obezite, kronik düşük dereceli inflamasyonla birlikte artmış oksidatif stres ile karakterizedir<sup>130,131</sup>. Laboratuvar çalışmaları selenyumun (Se) antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle obezitenin patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir<sup>132</sup>. Selenyum homeostazı karbonhidrat ve lipid metabolizması ile de sıkı bir şekilde ilişkilidir, ancak obezite gelişimi ve adiposit metabolizmasındaki olası rolleri belirsizdir. Bu çalışmada obez ve obez olmayan gruplarda serum Se düzeyleri (SSD) ve Se düzeylerinin; metabolik parametrelerden glukoz homeostazı, tiroid işlevleri, lipid metabolizması, metabolik sendrom ve karaciğer yağlanmasına etkileri araştırıldı.

Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin erişkin dönem obezitesi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir<sup>133</sup>. Çocuk ve ergenlerde obezitenin hipertansiyon, metabolik sendrom ve alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığına (NAYKH) zemin hazırladığı, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir<sup>134</sup>. Bunun yanında obez çocuklarda tiroid fonksiyonlarının da etkilendiği ve bu olgularda yüksek TSH seviyelerinin görülebileceği bildirilmiştir<sup>48</sup>. TSH yüksekliğinin obeziteye ikincil olarak mı geliştiği veya obezite ve dislipidemi patogenezinde rolü olup olmadığı net değildir<sup>135</sup>. Obezlerde artmış TSH düzeyinin bazal metabolizma hızını ve dolayısıyla enerji tüketimini artırmaya yönelik bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmüştür<sup>45</sup>. Ayrıca TSH'ın yağ dokusunu TSH reseptörleri aracılığıyla uyardığı ve yağ dokusu yıkımına yol açtığı bildirilmiştir<sup>136</sup>.

Literatürde çocuklarda serum Se düzeyleri ve obezite arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların farklı sonuçları olduğu görülmüştür. 80 obez, 80 sağlıklı Mısırlı çocuğun katıldığı Azab ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum Se düzeyleri obez grupta, sağlıklı kontrol gruba göre daha düşük bulunmuştur <sup>137</sup>. Błazewicz ve ark. tarafından yapılan 40 obez, 40 sağlıklı çocuğun katıldığı çalışmada obez çocukların cinsiyetten bağımsız olarak daha düşük Se içeriğine sahip olduğu bulunmuştur <sup>92</sup>. Buna karşın, Çayır ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise obez olan grupta, serum Se düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur <sup>138</sup>. 34 obez ve 34 sağlıklı kontrol çocuğun katıldığı Taşçılar ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise obezite ile serum Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır <sup>139</sup>. Amerika'da düzenli olarak yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın (National Health and Nutrition Examination Survey- NHANES) 2011-2012 ve 2013-2014 yılları arasında iki dönemdeki veriler kullanılarak yapılan bir çalışmada geniş bir grupta, 4021 aşırı kilolu ve obez çocukta serum Se düzeyleri değerlendirilmiştir ve serum Se düzeyleri ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır<sup>140</sup>.

Xu ve ark. kesitsel bir çalışmada çocuklarda Se düzeylerinin obezite ile ilişkisini incelemiştir. Çin'in Şanghay kentinde yaşayan 7 ile 13 yaşları arasındaki toplam 62 obez ve 65 normal kilolu çocuk çalışmaya dahil edilmiş, tırnaktan Se konsantrasyonu atomik absorpsiyon spektrofotometrisi kullanılarak ölçülmüştür. Tırnak Se düzeyleri, normal kilolu çocuklar arasında obez katılımcılarla karşılaştırıldığında nispeten daha yüksek saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Se seviyeleri, potansiyel

kariştiricilar için ayarlama yapıldıktan sonra çocukluk çağı obezitesi riski ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmanın sonuçları Çinli çocuklarda tırnak Se seviyeleri ile obezite riski arasında ters bir ilişki olduğunu desteklemiştir<sup>132</sup>.

Ortega ve ark.; 8-13 yaşları arasındaki 573 okul çocuğunun Se alımlarını üç günlük bir gıda kaydıyla izlemiştir. Her ocuğun; VKİ, serum Se konsantrasyonu ve kan glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi belirlenmiştir. Aşırı kilolu (VKİ>85P) ocukların serum Se konsantrasyonları normal kilolulardan daha düşük bulunmuştur. Obezlerin Se alımları da daha düşük bulunmuştur. Serum Se ve Se alımı arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, serum Se ve tüm antropometrik değişkenler arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (en güçlü korelasyon serum Se ve VKİ arasında grlmştir). Lojistik regresyon analizinde Se eksikliği (<70 µg/L) riskinin VKİ ile arttığı ve Se alımı ve yaş ile azaldığı gösterilmiştir. Çalışma sonunda; aşırı kilolu çocukların normal kilolu çocuklara göre daha zayıf bir Se düzeyine sahip olduğu ve bunun da zayıf antioksidan savunmaya neden olabileceği belirtilmiş, bu durumun da merkezi yağlanma olan çocuklarda daha belirgin olabileceği vurgulanmıştır<sup>11</sup>. Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak Se düşüklüğü obezlerde (%50,8) kontrol grubuna (%35) göre yüksek bulunmuştur. **Obezitenin Se düşüklüğü üstündeki etkisini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin sonucuna göre obezlerde normal kilolulara göre Se düşüklüğü riski 1.9 kat artmış olarak bulunmuştur.**

İnsülin direnci (IR), obezite ilişkili metabolik anormalliklerin en sık görülenidir ve sıklıkla tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler bozukluklar ile bağlantılıdır<sup>141</sup>. Yapılan birçok çalışmada obez grupta kontrol grubuna göre HOMA-IR anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Azab ve ark.<sup>137</sup> ve Suliburska ve ark.<sup>142</sup>; yaptıkları çalışmalarda obez çocuklarda açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR' yi daha yüksek bulurken, Taşçılar ve ark.'ları<sup>139</sup>; obez çocuk grubunda HOMA-IR ve insülin düzeylerini daha yüksek saptamış fakat açlık kan şekeri ile obezite arasında korelasyon göstermemiştir. Çalışmamızda da obezlerde insülin ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, açlık kan şekeri açısından obez ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

**Özenç ve ark.'nın Tip 1 DM'li çocuklarda antioksidan durumu ve mikro besin düzeylerini değerlendirmek amacıyla ortalama yaşları  $13,8 \pm 4,5$  yıl ve ortalama hastalık süresi  $3,6 \pm 2,8$  yıl olan tip 1 DM'li 35 çocuk (16 kız ve 19 erkek) ve yaşları benzer 26 sağlıklı çocuk (11 kız ve 15 erkek) ile yürütülen çalışmada; Tip 1 DM'li çocukların Se ve Zn seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ve HbA1c düzeyleri ile Se ve Zn düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır. Tip 1 DM'li hastalarda glutasyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri kontrollere göre daha düşüktü ve HbA1c ile GSH-Px düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. Artan oksidatif stresin, düşük Se düzeylerinden kaynaklanan düşük glutasyon peroksidaz düzeylerinden kaynaklanabileceğine inanıyoruz<sup>143</sup>.**

Literatürde, obez çocuklarda serum Se düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Azab ve ark.<sup>137</sup>, obez çocuklarda serum Se düzeyleri ile AKŞ ve insülin arasında korelasyon saptanmazken, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir<sup>137</sup>. Buna karşın, bizim çalışmamızda obez çocuklarda insülin, HOMA-IR, HbA1c, 2. Saat glukozu değerlerinin selenyum düşüklüğü olan grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Özgen ve ark. obez çocuklarda oksidatif stresin glutatyon peroksidaz (GPx) düzeylerine göre durumunu ve IR ile ilişkisini araştırmıştır. Çalışmaya IR olmayan 20 obez çocuk, IR olan 22 obez çocuk ve 21 çocuktan oluşan bir kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda GPx, IR'li obez grupta, kontrol grubuna ve IR'siz obez gruba göre daha düşük saptamıştır. Bu çalışma, obez çocuk popülasyonlarında bile oksidatif stresin var olduğunu ve oksidatif stres belirteçlerinin IR' nin belirteci olarak kullanılan HOMA-IR ile ilişkisi olduğunu göstermektedir<sup>9</sup>. Çalışmamızda da IR görülme sıklığı ; serum selenyum düzeyi (SSD) düşük obez grupta (Grup 2), selenyum düzeyi normal obez gruba (Grup 1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Obezite ve tiroid fonksiyonları yakından ilişkilidir. Çalışmalarda obez kişilerde tiroid fonksiyonları genelde normal olmasına rağmen VKİ ve TSH'ın pozitif ilişkili olduğu; normal ağırlıktaki kişilerle karşılaştırıldığında obez kişilerde TSH düzeylerinin hafif arttığı, T4 değerlerinin normal olduğu ve T3 değerlerinin normal ya da normalin hafif üstünde olduğu gösterilmiştir<sup>144</sup>. Grandone ve ark.'nın 4.5-16 yaş arası 938 obez çocukta yaptıkları çalışmada, 120 olguda (%12,8), TSH yüksek saptanmıştır ve VKİ; TSH

yüksekliği olan hastalarda normal TSH'lı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır<sup>48</sup>. Bhowmick ve ark.'nın <sup>47</sup> 308 obez çocukla yaptıkları çalışmada %11,7 olguda, Santos ve ark.'larının <sup>145</sup> 344 obez çocukla yaptığı çalışmada da % 9.3 olguda TSH yüksekliği saptanmıştır. Jin ve ark.'nın çalışmasında subklinik hipotiroidizm, obez grupta (111 kişiden 27'si) diğer gruplara (993 kişiden 127'si) kıyasla (%24,3'e karşı %12.8) daha yaygın olarak saptanmıştır <sup>146</sup>. Mısır'da *40 fazla kilolu, 40 obez ve 20 normal kilolu toplam 100 çocuk ve ergen üzerinde yapılan bir çalışmada fazla kilolu ve obezlerin sırasıyla %12.5 ve %27.5'inde subklinik hipotiroidi saptanmıştır* <sup>147</sup>. Bizim çalışmamızda da obez grupta kontrol gruba göre TSH değeri anlamlı yüksek ölçülmüştür ve obez grupta subklinik hipotiroidi görülme sıklığı % 17.2 olarak saptanmıştır.

Obez çocuklarda tiroid bezinin yapısını ultrasonografik olarak değerlendiren çalışmalarda, TSH yüksekliği olan obez çocukların yaklaşık 1/3'ünde tiroid bezi hipoekojen ve irregüler olarak görülmüştür<sup>148</sup>. Bu görüntünün otoimmün tiroidit ile uyumlu olabileceği düşüncesi ile bu çocukların bir kısmından tiroid biyopsisi yapılmış ancak otoimmün tiroidit ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Tiroid hipoekojenitesinin sebebi olarak, obezitede adipoz dokudan sistemik dolaşıma salınan birçok inflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) tiroid bezinde düşük derecede bir inflamasyona yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca bu sitokinlerin tiroid hücrelerinde iyot alımını engelleyip; böylece kompensatuar TSH artışına yol açtığı öne sürülmüştür<sup>149</sup>. Bu mekanizma çalışmamızda saptanan TSH yüksekliğini ve tiroid volüm artışını açıklıyor. Çalışmamızda da obez ve kontrol grupta yaşa göre tiroid volüm

artışı karşılaştırıldığında obez olgularda tiroid volüm artış oranlarının istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulundu. Tiroid volümü artan tüm olgular obez grupta idi.

Wu ve ark.'nın Çin'de Se konsantrasyonları yaklaşık iki kat farklı olan iki ilçeden 3038 Se düzeyi normal ve 3114 Se düzeyi düşük toplam 6152 katılımcı ile yaptıkları mevcut en geniş kapsamlı çalışmada patolojik tiroid bozuklukları görülme sıklıklarını (hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, otoimmün tiroidit, artmış tiroid volümü) karşılaştırılmış; düşük Se seviyeli ilçedeki 951 (%30.5) olgu tiroid bozukluğuna sahipken normal Se seviyeli ilçede 548 (%18) kişide tiroid bozukluğu saptamışlardır. Herhangi bir tiroid hastalığına sahip olma riski, düşük Se ilçesinde yeterli Se ilçesine göre % 69 daha yüksek bulunmuştur. Saptanan tiroid bozuklukları prevalans sırasına göre; subklinik hipotiroidizm, artmış tiroid volümü, aşikar hipotiroidizm ve otoimmün tiroidit şeklinde olup, prevalanstaki en büyük fark subklinik hipotiroidizmdeymiş. Bu çalışmada düşük selenyum düzeyi artan tiroid hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir <sup>150</sup>. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da Se düşüklüğü subklinik hipotiroidi ve artmış tiroid volümü ile ilişkili bulundu.

Hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) bazı hücre gruplarında apoptozu veya nekrozu tetikleyerek hücre ölümünü indükleyebildiği bilinmektedir. Birkaç çalışma, düşük selenyum düzeylerinin tiroid otoimmünitesi ve ilgili bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak bu tür hastalıklarda selenyum takviyesinin gerçek etkinliği hala tartışmalıdır. Selenyumun insan tiroisitlerinde ve tiroid fibroblastlarında oksidatif hasar üzerindeki etkisini in vitro olarak

değerlendiren bir çalışmada; Se takviyesinin tiroid hormon sentezi sırasında hücreler üzerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin oluşturduğu oksidatif hasara karşı doza bağımlı bir koruma sağladığını göstermiştir<sup>151</sup>. Son raporlar, reaktif oksijen türleri (ROS) ile hücrelerdeki antioksidan yetenekler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stresin, otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde rol oynadığını göstermektedir<sup>152,153</sup>. Dekelbab ve ark.<sup>154</sup> tarafından 191 obez ve 125 obez olmayan çocuk üzerinde yapılan araştırmada TSH yüksekliği olan çocukların %3'ünde ve Grandone ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada 938 obez çocuk ve adolesanın %7'sinde otoimmün tiroidit saptanmıştır<sup>155</sup>. Çalışmamızda ise 122 obez olgudan SSG düşük grupta yer alan 6 olguda otoimmün tiroiti destekleyen şekilde Anti-TPO pozitifliği saptandı.

Yetişkinlerde Se takviyesinin tiroid metabolizma hastalıklarında kullanımına ilişkin çalışmalar<sup>156</sup> olsa çocuklarda az sayıda çalışma vardır. Emral ve ark.'nın serum selenyum düzeyinin çocukluk çağında tiroid hormon ve antikorlarına etkisini incelemek amacı ile yaptıkları çalışmada tiroid disfonksiyonu olan 54 olgu çalışmaya dahil edilmiş ve tiroid otoantikor pozitifliklerine göre iki gruba ayrılmışlardır. Tiroid otoantikor pozitifliği olan grupta serum Se düzeyi daha düşük saptanmış ve selenyum eksikliği ile anti-TPO yüksekliği arasında belirgin negatif korelasyon saptanmıştır. Selenyum eksikliği saptanan tüm olgulara 50 mcg/gün oral selenyum replasman tedavisi başlanmış ve tedavisinden 3 ay sonra olguların %50'sinde anti-TG titrasyonları normal sınırlara gerilediği gözlenmiştir<sup>157</sup>. Benzer şekilde Kyrgios ve ark.ları da otoimmün tiroid hastalığı olan

çocuklarda yüksek dozda organik selenyum (l-selenometiyonin olarak günde 200 ug) verilmesinin tiroid antikor titreleri üzerine etkisini araştırmışlar Se grubunda plasebo grubuna kıyasla anti-Tg düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemişlerdir<sup>158</sup>.

Dislipidemi, obezite ile ilişkili kardiyovaküler risk faktörlerinden biridir. Bu konuda pek çok çalışma mevcuttur. Obez çocukların sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmalarda, Błażewicz ve ark.<sup>92</sup> ile Azab ve ark.<sup>137</sup>; obez çocuklarda total kolesterol, LDL, TG ile pozitif korelasyon saptamışken, HDL ile negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Malik ve ark. da obezlerde total kolesterol ve LDL'yi pozitif korele saptamıştır, fakat bu çalışmada HDL ve TG ile korelasyon bulunmamıştır<sup>159</sup>. Çayır ve ark.'ın yaptığı çalışmada obez grupta TG ve LDL'nin daha yüksek olduğu belirtilmiş, fakat HDL ile korelasyon saptanmamıştır<sup>138</sup>. Taşçılar ve ark. ise TG'i obezlerde daha yüksek, HDL'yi daha düşük saptamış; fakat total kolesterol ve LDL ile obezite arasında korelasyon bulmamıştır<sup>139</sup>. Bizim çalışmamızda da obez grupta kontrol grubuna göre TG daha yüksek, HDL daha düşük saptanmış olmakla birlikte obezite ile total kolesterol ve LDL arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Dündar İ. ve ark.'larının Türkiye'de 1136 obez çocuk üzerinde yaptığı değerlendirmede 644 (%56,7) olguda dislipidemi saptanmıştır<sup>160</sup>. Elmaoğulları ve ark. tarafından 823 obez hastada yapılan bir çalışmada obez çocuklarda dislipidemi oranı %42,9 bulunmuştur<sup>161</sup>. Ergür A., çocukluk çağında metabolik sendrom (MS) prevalansının değerlendirilmesini amaçladığı 70 obez çocuğun dahil edildiği çalışmada tüm MS prevalansını %

18,8 olarak saptanmıştır. Dislipidemi sıklığı ise %41 olarak saptanmıştır <sup>162</sup>. Çalışmamızda da benzer şekilde obez olgularda %41 oranında dislipidemi saptanırken, metabolik sendrom sıklığı ise %19,8 olarak saptandı.

Obez çocuklarda serum selenyum düzeyleri ile lipid profili ve dislipideminin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmadan biri olan Azab ve ark.'ın yaptıkları çalışmada obez grupta serum selenyum düzeyleri ile HDL, LDL, TG ve total kolesterol arasında ilişki gösterilmemiştir <sup>137</sup>. Geniş örneklem grubuna sahip olan 5404 aşırı kilolu ve obez çocuğun dahil edildiği, bir diğer çalışmada yaş grupları 6-12 yaş ve 13-19 yaş olarak iki alt gruba ayrılmıştır ve serum selenyum ile total kolesterol arasında 13-19 yaş grubu kızlarda pozitif korelasyon bulunmuştur <sup>140</sup>. Bizim çalışmamızda da Azab ve ark.'ın yaptığı çalışmaya benzer olarak obez grubun serum selenyum düzeyleri ile lipid profili (total kolesterol, HDL, LDL, TG) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Obez çocuklarda serum Se düzeyi ve bu elementin glukoz homeostazı, tiroid işlevleri, lipid metabolizması, metabolik sendrom ve karaciğer yağlanmasına etkilerini inceleyen az sayıda çalışma olması çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı ise tek merkezli olması, olgu sayısının limitli olması ve kesitsel bir çalışmada olmasıdır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız yaşları 2 ile 17 arasında değişen, 102'si (%57.9) kız ve 80'i (%42.1) erkek olmak üzere toplam 182 olgu ile yapıldı. Tüm olguların yaş ortalaması  $11,50 \pm 3,50$  (min:2,5-max:17,6) yıl idi. Çalışma 122'si (%67,03) obez ve 60'ı (%32,9) kontrol olmak üzere 2 grup altında incelendi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; obez grupta yer alan çocukların kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ-persantil değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
2. Obez ve kontrol grupta biyokimyasal ve hormonal değerler karşılaştırıldığında; serum açlık insülin, insülin direnci parametresi (HOMA-IR), TSH ve trigliserid (TG) düzeylerinin obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, serum selenyum düzeyi (SSD) ve HDL düzeyinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bulundu.
3. Obez ve kontrol grup arasında serum selenyum düzeyi (SSD) düşüklüğü sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık saptandı, SSD düşüklüğü oranı obezlerde %50.8 iken kontrol grubunda %35 oranındaydı.
4. Obezitenin SSD düşüklüğü üstündeki etkisini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin önemli olduğu bulundu (omnibüs test  $p=0.043$ ). Obezlerde normal kilolulara göre SSD düşüklüğü riski 1.9 kat artmış olarak bulundu.

5. Obez olgular SSD'ye göre Se düzeyi normal (Grup 1) ve Se düzeyi düşük (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'de yer alan toplam 60 olgunun 34'ü (%56,7) kız, 26'sı (%43,3) erkekti ve yaş ortalamaları  $12,10 \pm 2,94$  yıl idi. Grup 2'ye dahil edilen 62 olgunun 30'u (%48,4) kız, 32'si (%51,6) erkekti ve yaş ortalamaları  $12,03 \pm 3,45$  yıl idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve antropometrik ölçümleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu.
6. Obez ve kontrol gruplar arasında glukoz parametreleri karşılaştırıldığında; AKŞ ve HbA1c değerlerinde önemli bir fark olmadığı, açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci parametresi (HOMA-IR) değerlerinin ise obez grupta kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu.
7. Obez olgularda SSD ile kan glukoz parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, açlık kan glukozu, insülin ve HbA1c arasında istatistiksel olarak önemli negatif yönde, zayıf bir korelasyon olduğu bulundu.
8. Grup 1 ve Grup 2 arasında kan glukoz parametreleri karşılaştırıldığında; insülin, HOMA-IR, HbA1c, 2. Saat kan glukozu değerlerinin Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu, AKŞ ile ise korelasyon saptanmadı.
9. Obez olguların glukoz homeostaz bozukları açısından klinik dağılımları incelendiğinde; 56 (%45,9) olguda açlık hiperinsülinemisi, 55 (%45,1) olguda insülin direnci (IR), 13 (%10,7) olguda bozulmuş açlık glukozu (BAG), 23 (%19,7) olguda bozulmuş glukoz toleransı

(BGT), 3 (%2,5) olguda Tip 2 DM ve 62 (%50,8) olguda anormal glukoz dengesi saptandı.

10. Açlık hiperinsülinemisi; Grup 1'de 23 (% 38,3) olguda, Grup 2'de ise 33 (% 53,2) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
11. İnsülin rezistansı; Grup 1'de 17 (% 28,3) olguda, Grup 2'de ise 38 (% 61,3) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı yükseklik olduğu saptandı.
12. Bozulmuş Açlık Glukozu; Grup 1'de 4 (%6,7) olguda, Grup 2'de ise 9 (%14,5) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
13. Bozulmuş Glukoz Toleransı; Grup 1'de 10 (%19,7) olguda, Grup 2'de ise 13 (%21,3) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
14. Tip 2 DM; Grup 1'de saptanmazken Grup 2'de ise 3 (%4,8) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
15. Anormal glukoz dengesi; Grup 1'de 38 (%61,3) olguda, Grup 2'de ise 24 (% 40) olguda mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı yükseklik olduğu saptandı
16. Obez ve kontrol grupta tiroid hormon değerleri karşılaştırıldığında; TSH düzeylerinin obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu, sT4, Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

17. Grup 1 ve Grup 2'de tiroid hormon parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunamadı.
18. Obez ve kontrol grupta yaşa göre tiroid volüm artışı karşılaştırıldığında obez olgularda tiroid volüm artış oranlarının istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulundu. Tiroid volümü artan tüm olgular obez grupta idi.
19. Serum selenyum düzeyi düşüklüğünün tiroid volüm artışı üstündeki etkisini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin önemli olduğu bulundu. (omnibus test  $p=0.013$ ). Se düşüklüğü olanlarda normal olan kişilere göre tiroid volümünde artma riski 3.59 kat artmış olarak bulundu.
20. Obez olguların tiroid metabolizma bozukluklarına göre klinik dağılımları incelendiğinde; 21 (%17,2) olguda subklinik hipotiroidi, 53 (%43,4) olguda otoimmün tiroidit, 22 (%18) olguda Anti-TG pozitifliği, 6 (%4,9) olguda Anti-TPO pozitifliği saptandı.
21. Grup 1 ve Grup 2 arasında tiroid metabolizma bozuklukları karşılaştırıldığında; subklinik hipotiroidi, Anti-TPO pozitifliği ve yaşa göre tiroid volümünde artış varlığı görülme oranlarının Grup 2'de grup 1'e göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.
22. Obez ve kontrol gruplarda kan lipid parametreleri karşılaştırıldığında; trigliserid (TG)'nin obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, HDL düzeyinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bulundu, LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

23. Obez çocuklarda SSD değeri ile kan lipid parametreleri (TG, LDL, HDL, total kolesterol) değerleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olmadığı bulundu.
24. Grup 1 ve Grup 2 arasında kan lipid parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olmadığı bulundu.
25. Obez grupta; 50 (%41) olguda dislipidemi saptandı. Grup 1 ve Grup 2 arasında dislipidemi görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında Grup 1'de 29 (% 48,3) olguda, Grup 2'de ise 21 (% 33,9) olguda dislipidemi mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
26. Obez grupta; 46 (%46) olguda hepatosteatoz saptandı. Grup 1 ve Grup 2 arasında hepatosteatoz görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında Grup 1'de 21 (% 44,7) olguda, Grup 2'de ise 25 (% 47,2) olguda hepatosteatoz mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
27. Obez grupta; 24 (%19,8) olguda metabolik sendrom saptandı. Grup 1 ve Grup 2 arasında metabolik sendrom görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; Grup 1'de 12 (% 20,3) olguda, Grup 2'de ise 12 (% 19,4) olguda metabolik sendrom mevcut olup oranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli istatistiksel fark yoktu.
28. Serum selenyum düzeyi düşüklüğü tanısında kan glukoz ve tiroid fonksiyon testlerinin yerinin değerlendirildiği ROC analizinde eğri

altındaki alanların HOMA-IR, HbA1c ve insülin için önemli olduğu ancak diagnostik değerinin zayıf oldukları bulundu.

29. Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre serum selenyum düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç çocukluk çağı obezitesinde düşük serum Se düzeylerinin glukoz homeostazını bozduğu, subklinik hipotiroidi sıklığını artırdığı ve guatra zemin hazırladığını göstermektedir.
30. Çalışmamızın temel sonucu olarak Se eksikliği olan obez olgularda; IR, tiroid disfonksiyonu ve subklinik hipotiroidi istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Bu nedenle bu çalışma obez çocuk ve adolesanların obezite komplikasyonlarını önleme açısından Se'nin önemini vurgular düzeydeydi.
31. Çocukluk çağında obezite ve obezite komplikasyonları ile serum Se düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği, daha uzun süreli, çok merkezli çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.
32. Bu çalışma Se eksikliğinin IR ve glukoz metabolizma bozukluklarının gelişmesine katkı sağladığını düşündürdüğü için Se replasmanının insülin direncine etkisini araştırarak yeni çalışmalara ufuk açmaktadır.
33. Selenyum eksikliği olan hastalarda tiroid otoantikör pozitifliğinin görülmesi Se eksikliğine bağlı otoimmünitenin tetiklendiğini göstermektedir. Selenyumu düşük olan olgularda subklinik hipotiroidi

sıklığının yüksek olması çocuklarda kardiovasküler riskin artacağını telkin etmektedir.

34. Çalışmamızın diğer bir önemli verisi ise obezitede gelişen metabolik disregülasyonun Se metabolizması ile ilişkili olarak serum Se düzeyini etkilediğini düşündürmüştür.
35. Selenyum düşüklüğü ve çocukluk çağı obezitesi arasındaki bu ilişki obez çocuk ve adolesanların beslenmesinin düzenlenirken nispeten az bilinen bir mikrobesein olan selenyumun günlük ihtiyaç ve gıdalardaki miktarı göz önünde bulundurularak diyetin düzenlenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.
36. Çalışmamızın kayda değer bir diğer yönü ise tüm olgular değerlendirildiğinde %45,6 olguda Se eksikliği olduğu görülmüştür. Bu durum toplum sağlığı açısından son derece önem arz etmektedir. Selenyum eksikliği saptanan olguların erken dönemde tespit edilerek yerine koyma tedavisi ile Se eksikliğine bağlı hastalıkların gelişmesinin önlenebileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle toplumdaki tüm çocuklara yönelik Se eksikliğini değerlendirecek daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiğini böylelikle toplum sağlığı açısından Se eksikliği ile ilişkili olabilecek sağlık sorunlarının gelişmesinin yerine koyma tedavisi ile erkenden önlenebileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(219):1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633046>
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014;129(25\_suppl\_2).  
doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
3. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2017;80(2):101-105.  
doi:10.1016/J.HGMX.2016.06.011
4. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: a new form of malnutrition? Part A: vitamins. *Obes Surg*. 2008;18(7):870-876. doi:10.1007/S11695-007-9349-Y
5. Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:453-473.  
doi:10.1146/ANNUREV.NUTR.21.1.453
6. Cayir A, Doneray H, Kurt N, et al. Thyroid functions and trace elements in pediatric patients with exogenous obesity. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(2):95-100. doi:10.1007/S12011-013-9880-8/TABLES/4

7. Kobayashi R, Hasegawa M, Kawaguchi C, et al. Thyroid function in patients with selenium deficiency exhibits high free T4 to T3 ratio. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2021;30(1):19. doi:10.1297/CPE.30.19
8. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013;18(3):3292-3311. doi:10.3390/molecules18033292
9. Ozgen IT, Tascilar ME, Bilir P, et al. Oxidative stress in obese children and its relation with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(3-4):261-266. doi:10.1515/JPEM-2011-0397
10. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Med*. 2009;35(5):882-889. doi:10.1007/S00134-008-1356-5
11. Ortega M, Rodríguez-Rodríguez, Aparicio, et al. Young Children with Excess of Weight Show an Impaired Selenium Status. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(2):121-129. doi:10.1024/0300-9831/a000101
12. Mutakin, Meiliana A, Wijaya A, et al. Association between selenium nutritional status and metabolic risk factors in men with visceral obesity. *J Trace Elem Med Biol*. 2013;27(2):112-116. doi:10.1016/J.JTEMB.2012.09.006
13. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9793):815-825.

doi:10.1016/S0140-6736(11)60814-3

14. Obesity and overweight. Accessed August 24, 2022.  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
15. OBEZİTE VE DİYABET KLİNİK REHBERİ [www.thsk.gov.tr](http://www.thsk.gov.tr). Accessed September 15, 2022. [www.thsk.gov.tr](http://www.thsk.gov.tr)
16. Savona-Ventura C, Savona-Ventura S. The inheritance of obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):300-308.  
doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.07.023
17. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. *Pediatr Ann*. 2014;43(9). doi:10.3928/00904481-20140825-08
18. Skelton JA, Irby MB, Grzywacz JG, Miller G. Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(6):1354.  
doi:10.1016/J.PCL.2011.09.006
19. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Simple tests for the diagnosis of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(12):1301-1315. doi:10.1111/OBR.12462
20. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları, tartı ve boy değerleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg*. 1978;41:3-22.
21. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol*

- Metab.* 2003;88(4):1417-1427. doi:10.1210/JC.2002-021442
22. Tarihi G, Törel Ergür A, Onarlioğlu T, et al. Çocuk ve Adölesanlarda Skinfold ve Bioelektrik İmpedans Metodları İle Vücut Kompozisyon Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2012;6(3):133-138. Accessed September 15, 2022.  
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd/issue/44414/549876>
23. Gürel FS, İnan G. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. 2001;2(3):39-46. Accessed September 15, 2022.  
<http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11607/2311>
24. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7-to 17-year-old Turkish children and adolescents. doi:10.1007/s00431-007-0502-3
25. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):310. doi:10.1097/MED.0000000000000360
26. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006;443(7109):289-295. doi:10.1038/NATURE05026
27. Gong T, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. Hypothalamic redox balance and leptin signaling - Emerging role of selenoproteins. *Free Radic Biol Med.* 2018;127:181. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.02.038
28. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Lemmens K, Ramet J, Vrints CJ. Childhood obesity–related endothelial dysfunction: an update on

- pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res.* 2016;79(6):831-837. doi:10.1038/pr.2016.22
29. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-2556. doi:10.1210/JC.2004-0395
  30. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(8):e3203. doi:10.1002/DMRR.3203
  31. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet (London, England).* 2002;360(9331):473-482. doi:10.1016/S0140-6736(02)09678-2
  32. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(2):95-107. doi:10.1111/OBR.12334
  33. Güngör NK. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(3):143. doi:10.4274/JCRPE.1471
  34. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014;222(3):113-127. doi:10.1530/JOE-14-0283
  35. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428-435. doi:10.1038/NATURE07201
  36. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-445. doi:10.1146/ANNUREV-

37. Kangalgil M, Yardimci H. s8 SELENYUMUN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ VE DİYABETES MELLİTUSLA İLİŞKİSİ Effects of Selenium on Human Health and its Relationship With Diabetes Mellitus. *Bozok Tıp Derg.* 2017;7(4):66-71.
38. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345(7876). doi:10.1136/BMJ.E4759
39. Atik F, Şanlı C, Ergür AT, Alpcan A. Impact of childhood obesity on cardiac structure and functions. *Turkish J Clin Lab.* 2017;8(1):6-10. Accessed September 26, 2022. <http://acikerisim.kku.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12587/522>
40. Kemal N, Fak TIP, Sa O, Anab VEH. Çocukluk çağı obezitesinde yeni nesil kardiyovasküler risk belirteçlerinin değerlendirilmesi.
41. AŞIK A, BOLU S. Obezitesi ve karaciğer yağlanması olan çocuk ve ergenlerde tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi. *Ahi Evran Med J.* Published online July 15, 2021. doi:10.46332/aemj.832093
42. Jung UJ, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6223. doi:10.3390/IJMS15046184
43. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes*

- Metab Syndr.* 2017;11(1):73-79. doi:10.1016/J.DSX.2016.06.017
44. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzzak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. *Endokrynol Pol.* 2017;68(1):54-60. doi:10.5603/EP.2017.0007
45. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):165-171. doi:10.1016/j.mce.2009.06.005
46. Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):21. doi:10.4274/JCRPE.497
47. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, Rettig KR. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(7):773. Accessed September 19, 2022. [/pmc/articles/PMC2574343/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17111111/)
48. Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: An Italian experience. *BMC Endocr Disord.* 2010;10(1):1-7. doi:10.1186/1472-6823-10-8/TABLES/3
49. Sur Ü, Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. s7 Selenyum, Selenoproteinler ve Hashimoto Tiroiditi. *J Pharm Sci.* 2020;45(1):45-64. <http://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum45/Issue1/45-64.pdf>
50. Winck AD, Heinzmann-Filho JP, Soares RB, da Silva JS, Woszezenki

- CT, Zanatta LB. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(4):510-517. doi:10.1016/J.RPPED.2016.02.008
51. Fuenzalida L, García-Díaz DF. [Obesity as a risk factor for complications during acute respiratory infections in children]. *Rev Med Chil.* 2016;144(9):1177-1184. doi:10.4067/S0034-98872016000900012
52. Robinson PD. Obesity and its impact on the respiratory system. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(3):219-226. doi:10.1016/J.PRRV.2014.06.003
53. Amaddeo A, de Sanctis L, Olmo Arroyo J, Giordanella JP, Monteyrol PJ, Fauroux B. [Obesity and obstructive sleep apnea in children]. *Arch Pediatr.* 2017;24 Suppl 1:S34-S38. doi:10.1016/J.ARCPED.2016.09.003
54. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):757. doi:10.1210/JC.2016-2573
55. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi:10.1016/J.AUTREV.2014.07.001
56. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr*

*Gastroenterol Nutr.* 2006;43(4):413-427.

doi:10.1097/01.MPG.0000239995.58388.56

57. Bozic MA, Subbarao G, Molleston JP. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(4):448-458.  
doi:10.1177/0884533613489153
58. Törel Ergür A, Odabaşı Güneş S, Tan S, Tandırcıoğlu A. Intracranial Lesions in Children and Adolescents with Morbid Obesity. *Balkan Med J.* 2017;34(2):108-112. doi:10.4274/BALKANMEDJ.2015.1541
59. Taner Y, Törel-Ergür A, Bahçivan G, Gürdag M. Psychopathology and its effect on treatment compliance in pediatric obesity patients. *Turk J Pediatr.* 2009;51(5):466-471.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112602>
60. İ. Akkuş, R. Şekeroğlu, A. Üner, M. Aköz and EK. Selenyum: Dağılışı, metabolizması ve fizyopatolojisi. *SÜ Tıp Fak Derg.* 1991;4:545-547.
61. Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration. *J Am Chem Soc.* 1957;79(12):3292-3293.  
doi:10.1021/JA01569A087/ASSET/JA01569A087.FP.PNG\_V03
62. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science (80- ).* 1973;179(4073):588-590.  
doi:10.1126/SCIENCE.179.4073.588
63. Neve J, Vertongen F, Molle L. 6 Selenium deficiency. *Clin Endocrinol*

- Metab.* 1985;14(3):629-656. doi:10.1016/S0300-595X(85)80010-4
64. Ying H, Zhang Y. Systems Biology of Selenium and Complex Disease. *Biol Trace Elem Res.* 2019;192(1):38-50. doi:10.1007/S12011-019-01781-9/TABLES/2
65. Hu W, Zhao C, Hu H, Yin S. Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases. *Nutrients.* 2021;13(5). doi:10.3390/NU13051739
66. Selenium - Health Professional Fact Sheet. Accessed September 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>
67. TÜRKİYE BESLENME REHBERİ 2015 (TÜBER). Accessed October 27, 2022. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/rehberler/2015-beslenme-rehberi.pdf>
68. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256-1268. doi:10.1016/S0140-6736(11)61452-9
69. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr.* 2008;100(2):254-268. doi:10.1017/S0007114508939830
70. Giray B, Hincal F. Selenium status in Turkey. *J Radioanal Nucl Chem* 2004 2593. 2004;259(3):447-451. doi:10.1023/B:JRNC.0000020916.24769.41
71. Mueller AS, Mueller K, Wolf NM, Pallauf J. Selenium and diabetes: an enigma? *Free Radic Res.* 2009;43(11):1029-1059. doi:10.1080/10715760903196925

72. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R, et al. Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;32:195-199. doi:10.1016/J.JTEMB.2015.07.005
73. Kumpulainen J. Selenium: Requirement and Supplementation. *Acta Pædiatrica.* 1989;78(351):114-117. doi:10.1111/J.1651-2227.1989.TB11221.X
74. Robberecht H, Deelstra H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(3-4):129-143. Accessed October 27, 2022. <https://europepmc.org/article/med/7599503>
75. Sur Ü, Erkekoğlu P, Koçer-gümüşel B, Corresponding Author °. Selenyum, Selenoproteinler ve Hashimoto Tiroiditi. *J Pharm Sci.* 2020;45:45-64.
76. Emral Lİ, Ergür AT. ÇOCUKLUK ÇAĞI NUTRİSYONUNDA SELENYUMUN ÖNEMİ. In: Haspolat YK, Çeltik C, Çarman KB, Akbulut UE, Taş T, eds. *Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme-5-* ; 2021:67-81.
77. Seale LA, Ha HY, Hashimoto AC, Berry MJ. RELATIONSHIP BETWEEN SELENOPROTEIN P AND SELENOCYSTEINE LYASE: INSIGHTS INTO SELENIUM METABOLISM. *Free Radic Biol Med.* 2018;127:189. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.03.037
78. Davis TZ, Tiwary AK, Stegelmeier BL, Pfister JA, Panter KE, Hall JO. Comparative oral dose toxicokinetics of sodium selenite and

selenomethionine. *J Appl Toxicol.* 2017;37(2):231-238.

doi:10.1002/jat.3350

79. Pérez-Corona MT, Sánchez-Martínez M, Valderrama MJ, Rodríguez ME, Cámara C, Madrid Y. Selenium biotransformation by *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces bayanus* during white wine manufacture: Laboratory-scale experiments. *Food Chem.* 2011;124(3):1050-1055. doi:10.1016/J.FOODCHEM.2010.07.073
80. Levander OA. Selenium. *Trace Elem Hum Anim Nutr Fifth Ed.* Published online January 1, 1986:209-279. doi:10.1016/B978-0-08-092469-4.50007-8
81. Chiang EC, Shen S, Kengeri SS, et al. Defining the Optimal Selenium Dose for Prostate Cancer Risk Reduction: Insights from the U-Shaped Relationship between Selenium Status, DNA Damage, and Apoptosis. *Dose-Response.* 2010;8(3):300. doi:10.2203/DOSE-RESPONSE.09-036.CHIANG
82. Vinceti M, Filippini T, Cilloni S, et al. Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges (Review). *Mol Med Rep.* 2017;15(5):3323-3335. doi:10.3892/MMR.2017.6377
83. Dinh QT, Cui Z, Huang J, et al. Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environ Int.* 2018;112:294-309. doi:10.1016/J.ENVINT.2017.12.035
84. Vuković V, Šaranac L, Jović M, Bjelaković B. SELENIUM LEVELS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ENDOCRINE DISEASES: EVIDENCE

FROM A SYSTEMATIC REVIEW. *Facta Univ Ser Med Biol*. Published online February 17, 2021:25. doi:10.22190/FUMB210105002V

85. R. J. Levine and R. E. Olson. Blood selenium in Thai children with protein-calorie malnutrition. *oc Exp Biol Med*. 1970;134.
86. Sluis KB, Darlow BA, George PM, Mogridge N, Dolamore BA, Winterbourn CC. Selenium and glutathione peroxidase levels in premature infants in a low selenium community (Christchurch, New Zealand). *Pediatr Res*. 1992;32(2):189-194. doi:10.1203/00006450-199208000-00013
87. Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, Pinheiro FI, Cobucci RN, Pedrosa LFC. Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenocompounds and Relationship With Diseases. *Front Nutr*. 2021;8:685317. doi:10.3389/FNUT.2021.685317
88. Ganguly S, Srivastava R, Agarwala S, et al. Prevalence of micronutrient deficiency and its impact on the outcome of childhood cancer: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2022;41(7):1501-1511. doi:10.1016/j.clnu.2022.05.010
89. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiol Rev*. 2014;94(3):739. doi:10.1152/PHYSREV.00039.2013
90. Tsuji PA, Santessmasses D, Lee BJ, Gladyshev VN, Hatfield DL. Historical Roles of Selenium and Selenoproteins in Health and Development: The Good, the Bad and the Ugly. *Int J Mol Sci*.

2022;23(1). doi:10.3390/IJMS23010005

91. Gan L, Liu Q, Xu HB, Zhu YS, Yang XL. Effects of selenium overexposure on glutathione peroxidase and thioredoxin reductase gene expressions and activities. *Biol Trace Elem Res* 2002 892. 2002;89(2):165-175. doi:10.1385/BTER:89:2:165
92. Błazewicz A, Klatka M, Astel A, et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;29:116-122. doi:10.1016/J.JTEMB.2014.07.016
93. Urrea CR, Pedroso AP, Thomazini F, et al. Thyroid hormone axis and anthropometric recovery of children/adolescents with overweight/obesity: a scoping review. *medRxiv*. Published online January 21, 2022:2022.01.17.22269437. doi:10.1101/2022.01.17.22269437
94. Ala M, Kheyri Z. The rationale for selenium supplementation in inflammatory bowel disease: A mechanism-based point of view. *Nutrition*. 2021;85:111153. doi:10.1016/J.NUT.2021.111153
95. Fontenelle LC, Cardoso de Araújo DS, da Cunha Soares T, Clímaco Cruz KJ, Henriques GS, Marreiro D do N. Nutritional status of selenium in overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(4):862-884. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.007
96. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):923-931. doi:10.3945/ajcn.2009.28169

97. Larvie DY, Doherty JL, Donati GL, Armah SM. Relationship between Selenium and Hematological Markers in Young Adults with Normal Weight or Overweight/Obesity. doi:10.3390/antiox8100463
98. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3). doi:10.1038/s41574-019-0311-6
99. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-382. doi:10.1152/PHYSREV.00030.2013
100. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):585-590. doi:10.1530/EJE-10-1026
101. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):382. doi:10.1152/PHYSREV.00030.2013
102. Köhrle J. Thyrotropin (TSH) action on thyroid hormone deiodination and secretion: one aspect of thyrotropin regulation of thyroid cell biology. *Horm Metab Res Suppl.* 1990;23:18-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210628>
103. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/1297658
104. Fontenelle LC, Feitosa MM, Freitas TEC, et al. Selenium status and its

- relationship with thyroid hormones in obese women. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;41:398-404. doi:10.1016/J.CLNESP.2020.10.012
105. Tang X, Li J, Zhao WG, et al. Comprehensive map and functional annotation of the mouse white adipose tissue proteome. *PeerJ*. 2019;2019(7). doi:10.7717/PEERJ.7352
106. Zhao H, Li K, Tang JY, et al. Expression of Selenoprotein Genes Is Affected by Obesity of Pigs Fed a High-Fat Diet. *J Nutr*. 2015;145(7):1394-1401. doi:10.3945/JN.115.211318
107. Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Filippini T, et al. Selenium and Selenoproteins in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Biomolecules*. 2020;10(4). doi:10.3390/BIOM10040658
108. Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Selenium deficiency in lymphedema and lipedema—A retrospective cross-sectional study from a specialized clinic. *Nutrients*. 2020;12(5). doi:10.3390/nu12051211
109. Rocourt CRB, Cheng WH. Selenium Supranutrition: Are the Potential Benefits of Chemoprevention Outweighed by the Promotion of Diabetes and Insulin Resistance? *Nutrients*. 2013;5(4):1349. doi:10.3390/NU5041349
110. Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Pérez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diabetes*. 2008;2(2):81-85. doi:10.1016/J.PCD.2008.02.003
111. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E.

Serum Selenium Concentrations and Diabetes in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004.

*Environ Health Perspect.* 2009;117(9):1409-1413.

doi:10.1289/EHP.0900704

112. Kim CY, Zhu Y, Buhman KK, Kim KH. Dietary selenate attenuates adiposity and improves insulin sensitivity in high-fat diet-induced obese mice. *J Funct Foods.* 2015;17:33-42. doi:10.1016/J.JFF.2015.05.008
113. Yerlikaya FH, Toker A, Arıbaş A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *Indian J Med Res.* 2013;137(2):339-345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563378>
114. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2000;23(3):381-389. doi:10.2337/diacare.23.3.381
115. Steinbrenner H, Duntas LH, Rayman MP. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol.* 2022;50:102236. doi:10.1016/J.REDOX.2022.102236
116. Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS, Li Z, Puder M, Gura KM. Assessment of Micronutrient Status in Critically Ill Children: Challenges and Opportunities. *Nutr 2017, Vol 9, Page 1185.* 2017;9(11):1185. doi:10.3390/NU9111185
117. Broman M, Lindfors M, Norberg Å, et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1399-1405. doi:10.1016/J.CLNU.2017.06.014

118. Roudi F, Khademi G, Ranjbar G, Rafatpanah H, Esmaily H, Nematy M. Effects of High-Dose Selenium Supplementation on Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Critically Ill Children After Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Pediatr* 2020 304. 2020;30(4):1-10. doi:10.5812/IJP.102118
119. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. doi:10.1136/adc.45.239.13
120. Filho JF, Vargas AC, Rocha CCD, et al. [Evaluation and comparison of five skinfold calipers]. *Nutr Hosp*. 2017;34(1):111-115. doi:10.20960/NH.985
121. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr*. 2006;95(2):194-198. doi:10.1080/08035250500334738
122. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(4):279-284. doi:10.1016/j.numecd.2005.12.007
123. Alpcan A, Törel Ergür A, Tursun S, et al. Çocukluk çağının gizli tehlikesi; subklinik hipotiroidi. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2017;9(1):34-38. doi:10.21601/ORTADOGUTIPDERGISI.293272
124. GAITONDE DY, ROWLEY KD, SWEENEY LB. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician*. 2012;86(3):244-251. Accessed September

- 18, 2022. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/0801/p244.html>
125. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, et al. Evolution of Sonographic Appearance of the Thyroid Gland in Children with Hashimoto's Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(4). doi:10.1515/JPEM.2009.22.4.339
126. Taş F, Bulut S, Eğilmez H, Öztoprak İ, Ergür AT, Candann F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr.* 2002;22(4):375-379. doi:10.1179/027249302125002047
127. Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, et al. [High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents]. *Rev Med Chil.* 2018;146(10):1112-1122. doi:10.4067/S0034-98872018001001112
128. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Accessed September 18, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
129. OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. Published online 2019. Accessed September 16, 2022. [www.temd.org.tr](http://www.temd.org.tr)
130. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):400. doi:10.3390/IJMS16010378
131. Hosseini B, Saedisomeolia A, Allman-Farinelli M. Association Between Antioxidant Intake/Status and Obesity: a Systematic Review of

Observational Studies. *Biol Trace Elem Res.* 2017;175(2):287-297.

doi:10.1007/S12011-016-0785-1/TABLES/1

132. Xu R, Chen C, Zhou Y, Zhang X, Wan Y. Fingernail selenium levels in relation to the risk of obesity in Chinese children. *Med (United States)*. 2018;97(9). doi:10.1097/MD.00000000000010027
133. Margolis-Gil M, Yackobovitz-Gavan M, Phillip M, Shalitin S. Which predictors differentiate between obese children and adolescents with cardiometabolic complications and those with metabolically healthy obesity? *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1147-1155. doi:10.1111/pedi.12694
134. Shashaj B, Bedogni G, Graziani MP, et al. Origin of Cardiovascular Risk in Overweight Preschool Children. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):917. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.900
135. Denzer C, Karges B, Nake A, et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):601-608. doi:10.1530/EJE-12-0703
136. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH Receptor in Adipose Cells. *Horm Metab Res*. 2000;32(11/12):468-474. doi:10.1055/s-2007-978672
137. Azab SF, Saleh SH, Elsaed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: A case-control study. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):1-7. doi:10.1186/1824-7288-40-20
138. Cayir Y, Cayir A, Turan MI, et al. Antioxidant status in blood of obese children: The relation between trace elements, paraoxonase, and

- arylesterase values. *Biol Trace Elem Res*. 2014;160(2):155-160.  
doi:10.1007/S12011-014-0038-0/FIGURES/3
139. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. Trace elements in obese Turkish children. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(1):188-195.  
doi:10.1007/S12011-010-8878-8/TABLES/4
140. Fan Y, Zhang C, Bu J. Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. *Nutrients*. 2017;9(2). doi:10.3390/NU9020104
141. Zhang Y, Li H, Lin T, et al. Plasma selenium levels and risk of new-onset diabetes in hypertensive adults. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;56:6-12. doi:10.1016/J.JTEMB.2019.07.003
142. Suliburska J, Cofta S, Gajewska E, et al. The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(17):2396-2400.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065235>
143. Özenç S, Saldır M, Sarı E, et al. Selenium, zinc, and copper levels and their relation with HbA1c status in children with type 1 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2015;35(4):514-518.  
doi:10.1007/s13410-015-0327-y
144. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):403-408.

doi:10.1530/EJE-08-0734

145. Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosário F, Lopes L. Childhood obesity, thyroid function, and insulin resistance – is there a link? A longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):557-562. doi:10.1515/JPEM-2014-0319
146. Jin HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(9):975-980. doi:10.1111/JPC.13926
147. Nasser Mohammed Abo El-Enein M, Mohammed Ibrahim El-Assal H, Mohammed Ghanem S, kareim El-Dahshan TA, Mohammed Nasser Mohammed Abo El-Enein B. SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AMONG OVERWEIGHT AND OBESE EGYPTIAN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Al-Azhar J Pediatr.* 2021;24(3):2161-2182. doi:10.21608/AZJP.2021.210111
148. Radetti G, Kleon W, Buzi F et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4749-4754.
149. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrżak B. Zaburzenia funkcji tarczycy u dzieci z otyłością i nadwagą. *Endokrynol Pol.* 2017;68(1):54-60. doi:10.5603/EP.2017.0007
150. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin*

*Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4037-4047. doi:10.1210/JC.2015-2222

151. Ruggeri RM, D'Ascola A, Vicchio TM, et al. Selenium exerts protective effects against oxidative stress and cell damage in human thyrocytes and fibroblasts. *Endocrine*. 2020;68(1):151-162. doi:10.1007/S12020-019-02171-W/FIGURES/7
152. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto-Immunity Highlights*. 2016;7(1). doi:10.1007/S13317-016-0083-0
153. Ates I, Yilmaz FM, Altay M, Yilmaz N, Berker D, Güler S. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):791-799. doi:10.1530/EJE-15-0617
154. Dekelbab BH, Abou Ouf HA, Jain I. Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. *Endocr Pract*. 2010;16(2):187-190. doi:10.4158/EP09176.OR
155. Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord*. 2010;10(1):8. doi:10.1186/1472-6823-10-8
156. Yilmaz G, Yiğit E, Pala İ, Mert T. SERUM SELENYUM SEVİYESİ DÜŞÜK SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA ORAL SELENYUM REPLASMAN TEDAVİSİNİN TSH ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF ORAL SELENIUM REPLACEMENT ON TSH IN PATIENTS WITH SUBCLINIC HIPOTİROİDİSM WITH LOW SERUM SELENIUM LEVELS Gökhan YILMAZ<sup>1</sup>, E. *Kocatepe Med J.* 2022;23:295-299.

157. Emral Lİ, Ergür AT. SERUM SELENYUM DÜZEYİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TİROİD HORMON VE ANTİKORLARINA ETKİSİ. In: ; 2021.

158. Ioannis Kyrgios, Aikaterini Dimopoulou, Eleni Kotanidou, Angeliki Kleisarchaki. L-selenomethionine Supplementation in Children and Adolescents with Autoimmune Thyroiditis: Preliminary Results of a Randomized Double-blinded Placebo-controlled Clinical Trial | ESPE2016 | 55th Annual ESPE | ESPE Abstracts. Accessed September 26, 2022.  
<https://abstracts.eurospe.org/hrp/0086/hrp0086P1-P925>

159. Malik VS, Dayal D, Khaiwal R, et al. Low serum copper and zinc concentrations in North Indian children with overweight and obesity. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;26(2):79-83.  
doi:10.5114/PEDM.2020.95627

160. Dünder İ, Akıncı A. Frequency of Dyslipidemia and Associated Risk Factors Among Obese Children and Adolescents in Turkey. *Iran J Pediatr* 2022 323. 2022;32(3). doi:10.5812/IJP-122937

161. Elmaoğullari S, Tepe D, Uçaktürk SA, Kara FK, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(3):228.

doi:10.4274/JCRPE.1867

162. Ergür AT. Prevalence of metabolic syndrome in obese prepubertal and pubertal children. *Turkish J Clin Lab*. 2015;6(2):54-59.

doi:10.18663/tjcl.58516



## 8. EKLER

### Ek-1: Obez Hasta Takip Formu

#### OBEZİTE YORUM

##### A) GLUKOZ HOMEOSTAZI

AKŞ:  
AÇLIK İNSÜLİN:  
IR-HOMA (Prepubertal: >2,5  
Pubertal: >4)  
OGTT :  
120 DK

##### B) TİROİD STATUSU

TSH:  
ST4:  
AntiTg:  
AntiTPO:  
Spot idrarda iyot (UI):  
Tiroid USG: Tiroid volumü:  
Parankim:  
Nodülü : var ( ) yok ( )  
Boyut:

##### C) LİPİDLER

T KOLESTEROL:  
LDL:  
HDL:  
TG:  
Aterojenik indeks: Total kolesterol/HDL

##### D) SURRENAL

DIJURNAL KORTİZOL RİTMİ: 08,00: 22,00:  
ACTH:  
17 (OH)P:

##### E) KEMİK METABOLİZMASI

Ca: P: ALP:  
25(OH) D: PTH:  
KY:  
BMD:

##### F) DEPOLAR

FERRİTİN:  
FOLAT:  
VİTAMİN B 12:  
ÇİNKO:

HIPOFİZ MRI: HIPOFİZ BOYUTU: ( SD)  
\* PARLAK NOKTA: \* VAR ( ) \* YOK ( )

PROLAKTİN

Data Transglutaminaz Ig A:

total Ig A: