



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

**ADENOİDEKTOMİ VEYA
ADENOTONSİLLEKTOMİ SONRASI
OBEZİTE GELİŞİMİNDE LEPTİN VE
GHRELİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Selen KARALÖK

Antalya, 2012



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

**ADENOİDEKTOMİ VEYA
ADENOTONSİLLEKTOMİ SONRASI
OBEZİTE GELİŞİMİNDE LEPTİN VE
GHRELİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Selen KARALÖK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İffet BİRCAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2010.04.0103.021 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında ve asistanlık eğitimim süresinde her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. İffet Bircan'a,

Tezimin yapımında yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Oktay Dinç'e, Prof.Dr. Sebahat Özdem'e, Yrd.Doç.Dr. Murat Turhan'a, Uzm.Dr. Mehmet Akdağ'a, Arş.Gör.Dr. Gülbahar Etiz'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen çalışmakta olan tüm uzman doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma,

Her zaman desteğini, sevgisini esirgemeyen aileme, eşime ve tezimi yazmama elinden geldiğince engel olmaya çalışan bir tanem kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezitenin Tanımı	2
2.2. Obezitenin Sınıflandırılması	2
2.2.1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre	3
2.2.2. Obezitenin başlama yaşına göre	3
2.2.3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre	3
2.2.3.1. Basit obezite (Ekzojen)	3
2.2.3.2. Sekonder obezite	4
2.2.3.3. Sendromlarla birlikte olan obezite	5
2.3. Obezitenin Prevalansı	6
2.4. Obezite Etiyolojisi	7
2.4.1. Obezite etiolojisinde risk faktörleri	8
2.4.1.1. Yaş	8
2.4.1.2. Cinsiyet	8
2.4.1.3. Genetik faktörler	9
2.4.1.4. Çevresel faktörler	9
2.4.1.5. Beslenme	10
2.4.1.6. Fiziksel faktörler	11
2.4.1.7. Psikolojik faktörler	12
2.5. Vücudun Enerji Dengesi	12
2.6. Leptin	16
2.6.1. Leptin reseptörleri	16
2.6.2. Hipotalamik leptin ve glukoz metabolizması	18
2.6.3. Leptin eksikliği	19
2.6.4. Leptin reseptör eksikliği	19
2.7. İnsülin	20
2.7.1. İnsülin direnci	20

2.7.1.1. İnsülin direnci ölçüm metodları	21
2.8. Karaciğer Yağlanması	21
2.9. Ghrelin	22
2.9.1. Ghrelinin biyokimyasal ve fizyolojik etkileri	23
2.9.2. Ghrelinin reseptör etkileşimi	23
2.9.3. Ghrelinin büyüme hormonu salınımına etkileri	24
2.9.4. Ghrelinin enerji dengesi ve iştah üzerine etkileri	25
2.9.5. Ghrelinin yaş ve cinsiyetle ilişkisi	26
2.9.6. Ghrelinin regülasyonu	26
2.9.7. Ghrelin ve obezite	26
2.10. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	27
2.10.1. Vücuttaki yağın direkt ölçümü	27
2.10.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü	28
2.10.2.1 Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık-RA)	28
2.10.2.2. Deri kıvrımı	28
2.10.2.3. Çevre ölçümleri	29
2.11. Farengeal Tonsil (Adenoid)	30
2.11.1 Adenoid doku anatomisi	30
2.11.2. Adenoidektomi endikasyonları	31
2.12. Tonsilla Palatina	31
2.12.1. Tonsillektomi endikasyonları	32
2.13. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)	33
2.14. Adenoidektomi Veya Adenotonsillektomi Sonrası Obezite Gelişimi	34
3. MATERYAL METOD	35
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	47
7. ÖZET	48
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α -MSH	α –Melanin Stimüle Edici Hormon
5-HT	Serotonin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGRP	Aguti Related Protein
ARC	Arkuat Nukleus
BH	Büyüme Hormonu
BMI	Body Mass İndeks, Vücut Kitle İndeksi
CART	Kokain ve Amfetaminle Düzenlenen Transkript
CCK	Kolesistokinin
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHS-R	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
HOMA-IR	Homeostasis Model Assestment-Insulin Resistance
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor-I
IGFBP-3	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3
KBB	Kulak Burun Boğaz
MC3R, MC4R	Melanokortin Reseptörleri
MCH	Melanin Konsantre Edici Hormon
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPY	Nöropeptit Y
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
SYA	Serbest Yağ Asitleri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Vücut enerji dengesi	14
2.2. Leptin reseptörleri ve yapısı	17
2.3. Leptinin hücre içi sinyalizasyon mekanizması	18



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Obezitenin sınıflandırılması	2
2.2. Ghrelin seviyesini arttıran ve azaltan nedenler	26
4.1. Cinsiyet ve yaş dağılımı	38
4.2. Operasyon öncesi ve bir yıl sonrası iştah durumu	38
4.3. Çalışma grubu ve kontrol grubunun oksolojik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	39
4.4. Çalışma grubu operasyon öncesi ve bir yıl sonrası oksolojik ve laboratuvar değerleri	39
4.5. Leptin ve ghrelinin operasyon öncesi ve sonrası değerleri	40
4.6. Fazla tartı ve obezitesi olan olguların leptin ve ghrelin değerleri	41
4.7. Kontrol grubu cinsiyetler arası leptin ve ghrelin seviyeleri	41
4.8. Cinsiyetlere göre leptin ve ghrelinin operasyon öncesi ve bir yıl sonrası değerleri	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite enerji alımının, harcanımını aştığı durumlarda oluşan aşırı yağ depolanmasıdır. Obezite, özellikle eşlik eden metabolik sendrom, tip 2 diabetes ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için mutlaka tedavi edilmesi gereken bir sağlık sorunudur. Çocuklarda obezite sıklığı giderek artmakta ve önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Bu artışta beslenme alışkanlıklarının değişmesi, fiziksel aktivitenin azalması, genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır (1,2). Obezitenin etyopatogenezi olarak fazla gıda tüketiminin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynar. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir. İştah düzenlenmesinde bir çok hormon ve nörotransmitterler rol almaktadır. Leptin-melanokortin yolu iştah kontrolünü düzenlemektedir. Bu düzenlemede rol alan iki önemli hormon leptin ve ghrelindir. Leptin iştah azaltıcı etki gösterirken, ghrelin ise iştah açıcı ve adipojenik etki göstermektedir. Obezlerde ghrelin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale döndüğü gösterilmiştir (3,4,5). Leptin düzeylerinin yüksekliği ise direnç durumunu göstermektedir. Obstrüktif uyku apnesi olan obez olgularda leptin seviyeleri obstrüksiyonu olmayanlara göre daha da yüksek saptanmıştır (6).

Öyküsünde, adenoidektomi/adenotonsillektomi sonrasında, aşırı iştah artışı ve obezite gelişen hastalarımızın fazla olması dikkatimizi çekmekteydi. Adenoidektomi/adenotonsillektomi sonrası iştah artışı ve obezite sıklığının arttığını bildiren çalışmalar vardır (7). Adenotonsiller hipertrofisi olan olguların genel olarak uyku düzenleri bozuk, iştahları kötü, yeme bozuklukları ve sık enfeksiyon geçirme öyküleri mevcuttur. Operasyon sonrasında obstrüksiyon ortadan kalktığında, bu olgularda iştah düzelmekte, kilo alımı ve boy uzaması artmaktadır. Bazı hastalarda operasyondan 4-5 yıl sonra obezite geliştiği bildirilmektedir. Bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (7).

Hipotez: iştah kontrolünde rolü olan leptin ve ghrelinin adenoidektomi ± tonsillektomi sonrasında obezite gelişiminde etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Latince’de obezite “obesiteus” sözcüğünden türemiş olup, “yemekten dolayı” anlamındadır. Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Obezite, kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan multi-faktoriyel bir durumdur. Tüketilenden daha fazla enerji alınması obezitenin en önemli nedenidir (8).

Bin dokuz yüz doksan sekiz yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından epidemi olarak ilan edilen obezite, enerji alımının, harcanımını aştığı durumlarda ortaya çıkan aşırı yağ depolanması ile karakterize klinik bir durumdur (1). Obezite çocuklarda giderek artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşam ile değişen beslenme alışkanlıkları, yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesidir. Bununla beraber çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak sedanter yaşama yönelmesidir (1,2,3).

2.2 Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite vücutta aşırı yağ birikim olarak tanımlanır ve özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir.

Tablo 2.1. Obezitenin sınıflandırılması.

1) Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklere göre
a) Hipersellüler
b) Hipertrofik
c) Android
d) Gynoid
2) Obezitenin başlama yaşına göre
a) Çocukluk Yaş Grubu
b) Erişkin Yaş Grubu
3) Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre
a) Basit Obezite (Ekzojen)
b) Sekonder Obezite
a) Endokrin nedenler
b) İlaçlar
c) Sendromlarla birlikte olan obezite
i) Obezite ve zeka geriliği ile giden otozomal sendromlar
ii) Obezite ve zeka geriliğine neden olan X’e bağlı sendromlar
ii) Tek Gen Bozuklukları

2.2.1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre

a) Hiperselüler Obezite

Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir ve çocukluk çağındaki obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

b) Hipertrofik obezite

Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir.

c) Yağ dağılımına göre obezite

Android tip obezite (abdominal/santral): Yağ dokusu, karın ve göğüste birikmiştir.

Ginekoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu, kalça ve uylukta toplanmıştır.

İnsanlarda yağ dağılımının kişiden kişiye farklılık gösterdiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Özellikle erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır ve bu görünüm erkek tipi veya android tip yağ dağılımı olarak adlandırılır (9,10).

2.2.2. Obezitenin başlama yaşına göre

- a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite
- b. Erişkin dönemde başlayan obezite

2.2.3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre;

2.2.3.1. Basit obezite (Ekzojen)

Ekzojen obezite, altta yatan başka bir hastalığın olmadığı, artmış kalori alımı ile ilgili obezite olarak tanımlanır. Basit, idiyopatik ya da primer obezite de denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Ekzojen obeziteli çocuklar genellikle asemptomatiklerdir. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes darlığı ve kol-bacak ağrıları görülebilir. İştah iyidir, ancak aşırı bir iştah artışı görülmez. Beslenmeleri şeker, şekerli gıda, yağlı ve hazır gıda ağırlıklıdır. Diyetlerindeki eti hamburger, sosis veya diğer hazır gıdalarla alırlar. Ekzojen obeziteli çocuklar ergenlik döneminde yaşıtlarına göre uzundurlar; ancak ergenliğin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeni ile erişkin boyları toplum ortalamasında veya altında olabilir (11). Ekzojen obezitede kortizol salgısında bozulma gözlemlenebilir, gece yarısı kortizol düzeylerinde artış izlenir. Cushing sendromu ile ayırıcı tanısında deksametazon baskılanma testi kullanılır.

2.2.3.2. Sekonder obezite

Obezite tanısı konan hastada, altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar ekarte edilmelidir. Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler %1'den daha az bir grubu oluşturmaktadır. Hormonal yetmezliklerden hipotiroidide enerji harcanımının azalması, büyüme hormonu eksikliğinde ise lipolitik etkinin olmaması obezite nedenidir. Cushing sendromu, glukokortikoid düzeylerinde artış sonucu obezite gelişen ve sıklıkla hipertansiyonun eşlik ettiği bir tablodur. ACTH bağımlı ve bağımsız olarak iki alt grupta tanımlanabilir. Basit obeziteden ayrımında; yağ depolanmasının tipik olarak gövdede olması, boy kısalığı, idrar serbest kortizolün atılımının fazlalığı ve kortizol diurnal ritminin bozulması önemli kriterlerdir. Hipotalamik tümörler, kistler, enfeksiyonlar ve infiltrasyonlar da obezite nedeni tokluk merkezinin tahrip olmasıdır. Prader-Willi sendromu ve psödohipoparatiroidizmde obeziteye neden olan patolojinin hipotalamustaki bozukluk olduğu düşünülmektedir. Prader-Willi sendromunda obezite 1-4 yaşları arasında başlar. Polifaji, hipotoni, gelişme geriliği, hipogonadizm ve kısa boyla karakterizedir (12). Laurence-Moon-Biedl sendromunda obezite 1-2 yaşlarında ortaya çıkar. Retinitis pigmentosa, hipogonadizm, zeka geriliği ve polidaktili görülür. Alström sendromunda obezite ile birlikte retinopati, sensorinöral işitme kaybı, insülin direnci, nöropati ve erkek cinsiyette hipogonadizm vardır (13).

A) Endokrin nedenler

a) Hipotalamik bozukluklar

- ☐ Travma
- ☐ Tümör
- ☐ Postenfeksiyöz
- ☐ Frohlich sendromu

b) Cushing hastalığı ve sendromu

c) Hipotiroidizm

d) Büyüme hormonu eksikliği

e) Psödohipoparatiroidi

f) İnsülinoma, hiperinsülinizm

g) Polikistik over sendromu

- B) İlaçlar
- a) Glukokortikoidler
 - b) Trisiklik antidepresanlar
 - c) Siproheptadin
 - d) Fenotiazin
 - e) Östrojen
 - f) Progesteron
 - g) Lityum

2.2.3.3. Sendromlarla birlikte olan obezite

i) Obezite ve zeka geriliği ile giden otozomal sendromlar

- a) Prader – Willi sendromu
- b) Angelman sendromu
- c) Albright Herediter Osteodistrofisi
- d) Delesyon 2q37
- e) Delesyon 6q16.2
- f) mUPD (Maternal uniparental dizomi) kromozom 14
- g) Bardet – Biedel sendromu
- h) Alström sendromu
- i) Carpender sendromu
- j) Cohen sendromu
- k) Down sendromu
- l) Miksoploid
- m) TrkB mutasyonu

ii) Obezite ve zeka geriliğine neden olan X'e bağlı sendromlar

- a) Börjeson – Forssman – Lehman sendromu
- b) Shasi X' e bağlı mental retardasyon sendromu
- c) Wilson – Turner sendromu
- d) Ahmad sendromu
- e) Prader Willi sendromu – Fragile X
- f) Atkin Flaitz sendromu
- g) Clark – Baraister sendromu
- h) MEHMO sendromu

iii) Tek gen bozuklukları

- a) Leptin eksikliği
- b)Leptin reseptör eksikliği
- c)POMC mutasyonu
- d)Prohormone dönüştürücü enzim-1 eksikliği
- e)MC3R mutasyonu
- f)MC4R mutasyonu
- g)SIM-1 mutasyonu

2.3. Obezitenin Prevalansı

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %10'unun morbid obez, %15'inin obez, %25'inin fazla kilolu olduğu bilinmektedir. Obezitenin etkilemediği nüfus, dünya nüfusunun sadece %25'ini oluşturmaktadır (14). Obezite gelişmiş ülkelerin orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve yüksek gelir düzeyli tabakalarında daha çok görülmektedir (15).

Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda, 1960'lı yıllardaki obezite oranlarının 1990'larda, 1-4 yaş arasında %70, 6-11 yaş arasında %54, 12-17 yaş arasında %39 oranında arttığı bulunmuştur (1,16,17). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları (NHANES) obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ile vücut kitle indeksi (BMI) 95. persentil üzerinde olan 6-11 yaş çocukların oranı %13,7, (erkeklerde %14,7, kızlarda %12,5) ve 12-17 yaş çocukların ise %11,5 (erkeklerde %12,3, kızlarda %10,7) olarak belirlenmiştir (18).

Avrupa ülkelerinde ise Norveç, Hollanda, Rusya gibi kuzey Avrupa ülkelerinde obezite oranları, Almanya, Macaristan, Hırvatistan, Almanya gibi Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinden daha düşüktür. Avrupa'da, 7-11 yaş arası çocuklar incelendiğinde, Rusya %10 ile en düşük, İtalya ise %36 ile en yüksek obezite oranına sahip ülkeler olarak bildirilmiştir. İtalya'nın hemen ardından sırayla Malta, İspanya ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinin gelmesi dikkat çekicidir. İngiltere'de ise 2002 yılına ait sağlık raporlarında çocukluk çağında, her 4 kız çocuğun ve her 5 erkek çocuğun birinin obez

olduğu görülmektedir (19,20). Tüm Avrupa’da 12-17 yaş arası adölesanlarda saptanan obezite prevalansı %8-25 arasında değişmektedir (20).

Tüm ülke genelinde sıklık belirleyen çalışma bulunmamakla beraber, bölgesel bazlı yapılan çalışmalarda obezite sıklığının son yirmi yılda %6-7’den %15-16’ya çıktığı belirtilmektedir (21). Ülkemizde yapılan iki saha çalışmasında çocuklarda obezite prevalansı %9,1 ve %12,8 bulunmuştur (22,23).

Kocaoğlu ve Köksal’ın araştırmasında, 11-15 yaş arasındaki adolesanlarda yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocukların %7,4’ünde, düşük sosyoekonomik düzeydeki çocukların ise %15,3’ünde obezite saptanmıştır (24). Ankara’da 9-16 yaş grubunda 6462 adölesanda çocukta BMI kullanılarak yapılan değerlendirmede obezite prevalansı %2,3 olarak saptanmıştır (25). İstanbul’da 7-9 yaş arasındaki çocukların %16,9’unun obez, %6,8’inin de aşırı obez olduğu saptanmış ve obez çocukların diğer çocuklara göre daha fazla televizyon seyrettiği belirlenmiştir (26). Cinaz ve arkadaşlarının 6-14 yaş arası 12.600 okul çocuğunu kapsayan geniş saha çalışmasında obezite prevalansı %7,5 ve fazla tartılı çocuk prevalansı %6,3 olmak üzere toplam %13,8 olarak saptanmıştır (27). 2002- 2003 yılları arasında Antalya ‘da 6-11 yaş arası 2465 okul çocuğunu kapsayan obezite prevalans çalışmasında kızlarda oran %3,9 erkeklerde ise %3,2 olarak tespit edilmiştir (28).

2.4. Obezite Etiyolojisi

Obezite enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengenin enerji alımı lehine bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında başlayan obezitenin, şiddetiyle ilişkili olarak devam etme eğiliminde olduğu anlaşılmış olup bu konuda 11 yaş sınırını da belirleyen bir çalışma mevcuttur. Whitaker, 10 yaşından küçük çocuklar için çocuğun kendisi obez olmasa da anne babadan en az birinin kilolu olmasının çocuğun erişkinlikte obez olma riskini arttıran bir faktör olduğunu, 10 yaşından büyük çocukların ise kilolu veya obez olmalarının, ana baba obezitesinden daha önemli bir etken olduğunu bildirmiştir (29,30). Obeziteye genetik yatkınlığı bulunan bireylerde farklı çevresel faktörler ve alışkanlıklar da obezitenin ortaya çıkması açısından önem taşımaktadır. Ancak gelişmiş ülkelerde hızla artan obezite prevalansı genetik nedenlerden çok çevresel faktörler ile ilişkilendirilmektedir. Çevresel faktörlerin başında, gelişmiş ülkeler kadar gelişmekte olan ülkelerin de ortak sorunu haline gelen,

sedanter yaşam ve kolay erişilebilen, enerji ve yağdan zengin beslenme gelmektedir. Çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkin çağda da büyük oranda devam ettiği bilinmektedir (31,32). Organizmada kalori alımı, alınan kaloringin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmakta bu dengenin bozulması ile obezite oluşmaktadır. Obezitenin daha çok artmış kalori alımı ile ilgili olduğu, olguların büyük bir kısmında altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülmektedir. Bu tip obeziteye basit, idiyopatik, ekzojen, ya da primer obezite denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Ekzojen obezite etyolojisinde çeşitli faktörler rol almaktadır (33).

2.4.1. Obesite etyolojisinde risk faktörleri

2.4.1.1. Yaş

Vücut yağ düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücreleri hipertrofiye ve hiperplaziye uğrar. Doğumda vücut ağırlığının %16'sı yağ dokusundan oluşur. Bu oran süt çocukluğu döneminde artarken, 5-6 yaş civarında %12,5-%15,3 oranına gerilemektedir (1). Daha sonra sabit bir hızla artar buna “adipoz rebound” denir. 10-15 yaşlar arasında kızlarda %16,6'dan %23,5'e yükselirken erkeklerde ise %17,8'den %11,2'ye gerilemektedir (16). Çocuklarda obezite artış periyodları; yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte dönemidir. Çocukluk çağı obezitesinin erişkin yaşa ilerlemesinde “adipoz rebound” döneminin erken yaşa kayması, obezitenin 5 yaşından önce veya 15 yaşından sonra başlaması etkilidir (2,3). Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelme olasılığına karşın, çocukluk ve adolesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin, çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (26,34,35).

2.4.1.2. Cinsiyet

Obezite sıklığı cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Amerika'da çocuklarda obezite sıklığı kızlarda daha fazladır. Obezite, 2001'de yapılan bir çalışmaya göre kızlarda %13,7 iken; erkeklerde %11,7 oranında bulunmuştur (18). İstanbul ilinde yapılan bir çalışmada, kızlarda 12-13 yaşlarında %21, erkeklerde 11-12 yaşlarında %27

ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür (34). Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür. Her vücut ağırlığı birimi için kızlar erkeklerden daha fazla yağ içermektedir. İlkokul çağında ve puberte dönemlerinde kızlar arasında erkeklere kıyasla daha yüksek oranda şişmanlık olgusuna rastlanmaktadır. Bu östrojenin yağ dokusunu arttırıcı etkisine de bağlı olabilir (30).

2.4.1.3. Genetik faktörler

Obezite gelişmesinde pek çok gen bozukluğunun rol aldığı bilinmektedir (36). Obezite oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı ve bazı ailelerde obeziteye eğilimin olduğu bilinmektedir (37). Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14 oranında bulunmuştur (38). İkizlerde yapılan çalışmalarda, obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Tek yumurta ikizleri, kilo ve deri altı yağ kalınlığı yönünden değerlendirmeye tutulduklarında birbirine çift yumurta ikizlerinden daha çok benzerlik gösterirler ki bu da genetik etki ile uyum gösterir (39). Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerrinin de obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerde BMI neredeyse benzer olup, bu durum ağırlık kontrolünde genetiğin rolünü gösterir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve BMI'lerinin kendi ana-babalarına benzediği de gösterilmiştir (34). Ayrıca aynı ailedeki bireylerin BMI, derialtı yağ dokusu dağılımı, bel/kalça çevresi oranının birbirine benzer olduğu gösterilmiştir (40).

2.4.1.4. Çevresel faktörler

Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, çocuğunun aktivite derecesi ve televizyon seyredilmesine ayrılan süre önemli risk faktörleridir. Annenin eğitim düzeyi, sosyo ekonomik durum, gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır (41,42,43). Fizik aktivite ve beslenme alışkanlıklarında kültürel faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmekte ve obezlerin beslenme şeklinin, fazla yeme isteğinin ve sedanter yaşantısının aileden gelen alışkanlıklarının sonucu olabileceği bildirilmektedir (44,45). Çocuklar için, yeme genellikle sosyal bir durumdur, aileyi, akranlarını ve diğer insanları gözlemleyerek kendi yeme davranışlarını ve tercihlerini oluştururlar.

Çocukluk çağında obezite gelişiminde anne-babanın beslenme tarzı, öğün sayısı, günlük aktivite şekli etkili olurken, okul çağı ve adolesan dönemde bireyin gününün büyük bir kısmını geçirdiği eğitim merkezindeki kantin ve yemekhanelerde sunulan besinlerin içerikleri ile eğitim programları, önerilen fizik aktivitenin yeri etiyolojide etkili olmaktadır (39,46). Gelişmiş ülkelerde obezitenin düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık ailelerde daha sık olması bu kesimde beslenme ve sağlıkla ilgili bilgi eksikliğinin daha yaygın oluşuna, aktivite azlığına, yüksek kalorili gıdaların ucuzluğuna ve uygun besin bulabilme olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle kişileri tek yönlü beslenmeye yöneltmesine bağlanmaktadır (30,46). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yiyeceğe kolay ulaşılması ve sedanter yaşam obezitenin yüksek oranda görülmesine yol açar. Uzun süre televizyon izlemek, video ve bilgisayar oyunları oynamak ve bu sırada yüksek kalorili gıdaları tüketmek obezite oluşumunu kolaylaştırır. Televizyon izlemekle geçirilen süre ile obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir (26).

2.4.1.5. Beslenme

Çocuklukta yanlış ve dengesiz beslenme alışkanlıkları sonucu ortaya çıkan sorunların başında şişmanlık gelmektedir. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Süt çocukluğu döneminde anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (47). Anne sütü alanlarda obezitenin %2,8, formül mama alanlarda ise %4,5 olduğu bildirilmiştir (48).

Yedi yaşında, 134.557 çocukla yapılan bir çalışmada, hiç anne sütü almamış çocuklarda obezite sıklığının iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (49). Süt çocukluğu döneminde anne sütü yerine mama ile beslenen, zamanından önce ek gıdalara geçilmesi obeziteyi kolaylaştırmaktadır (50). Çocuk her ağladığında biberon ile süt vermek, muhallebi gibi kaloriden zengin besinlere erken başlamak ve bunları fazla miktarda vermek çocuklarda şişmanlığa yol açan yanlış uygulamalardır (46). Yüksek kalorili ve yağ içeriği fazla besinlerin çocukların diyetlerinde daha fazla yer alması obezite gelişimini arttırmaktadır (51). Hızlı yemek yeme ve besinlerin az çiğnenmesi de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir (52).

Günümüzde, toplumların beslenmesinde yağdan, sukrozdan, sodyumdan zengin, posadan fakir bir diyetin yer aldığı görülmekte, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmaktadır. Esas problemin, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki

denge-sizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünölmektedir. Aşırı kilolu çocukların diyetlerinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları belirtilmektedir. Modern yaşamın getirdiğı beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığının artışında bir risk faktörüdür (30). Obez çocukların beslenme alışkanlığı incelendiğinde kahvaltının atlandığı ve öğlen yemeklerinde çok miktarda besin tükettikleri görölmüştür (52). Günde üç veya daha fazla beslenen, öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (40).

2.4.1.6. Fiziksel aktivite

Obeziteye en büyük etki sedanter yaşam tarzıdır. Obezite genellikle düşük fiziksel aktivite ile beraberlik göstermektedir (30). Her türlü fiziksel aktivite enerji harcamasını gerektirir. Fiziksel aktivite ile enerji harcaması arasındaki etkileşim şişmanlığın oluşmasında önemli rol oynar (46). Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürdürenler ya da inaktif hale gelenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezdür. Sonunda obezite ve sedanter yaşam arasında kısır döngü oluşmakta; sedanter yaşam obeziteyi, obezitenin sonunda da sedanter yaşam tarzına yönelme olmaktadır (39). Okula yürümek yerine servisle gitmek, merdiven yerine asansör kullanmak, çocukların oyun alanlarındaki kısıtlamalar ve beden eğitimi derslerinin süresinin az olması veya derslerin etkin kullanılamaması, fizik aktiviteyi azaltmakta ve obeziteye yatkınlık sağlamaktadır (30). Televizyon izleme, video oyunları oynama ve bilgisayar kullanma gibi fiziksel aktiviteyi azaltan aktiviteler obezite ile yakından ilişkilidir. Televizyon seyretme süresi fazlaştıkça kişinin oturma süresi artmakta, bu da BMI’inde artışa yol açmaktadır (30,53). Obezite sıklığı, 4 saatten daha fazla televizyon izleyen çocuklarda, 1 ya da 1 saatten daha az televizyon izleyen çocuklara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Goldberg ve arkadaşları televizyon izleyen çocukların hiç reklam izlemeyenlerden daha fazla şekerli gıda tüketmeyi tercih ettiklerini gözlemiştir. Ayrıca bu tarz reklamlara maruz kalma, çocuğun enerji yoğunluğu ve besin değeri az olan yiyecekleri tercihini arttırmaktadır (30,54). Beslenmenin yanı sıra uyku süreside obezite gelişimde önemli bir yer tutmaktadır. Uyku süresindeki azalma ile obezitede artma bir paralellik göstermektedir (55,56).

2.4.1.7. Psikolojik faktörler

Aile içi olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek az veya tam tersi aşırı yeme davranışı doğurmaktadır. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde ortaya çıkan psikolojik bozukluklar, genellikle sosyalleşme ile ilgili sorunlar, çocuğu pasif hale getirmekte ve obezite derecesini arttırmaktadır (1,57). Nadir olarak obezite, psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Mental retarde çocuklarda da obezite sıklığı yüksektir (40).

2.5. Vücutun Enerji Dengesi

Erişkin bir kişi yılda ortalama bir milyon kilo kalori (kkal) enerji tüketir. Günlük enerji alımının tüketiminden 25 kkal daha fazla olması durumunda bile obezite gelişmesi için yeterlidir (58). Karbonhidratlar, yağlar, proteinler ve alkol başlıca enerji kaynaklarıdır. Bunların vücutta sindirilmesiyle karbonhidrat ve proteinlerden 4 kkal/gr, yağlardan 9 kkal/gr ve alkolden 7 kkal/gr enerji üretilir. Enerjinin gıdalardan vücuta alınması aralıklı (öğünler) olurken tüketilmesi süreklilik arzeder. Bu nedenle alınan enerji vücutta glikojen, yağ ve protein şeklinde depo edilir. Glikojen kısa süreli enerji deposudur. Vücutun esas enerji deposu yağlardır (58).

Besinlerden sağlanan enerji organizmanın hücresel, metabolik ve fiziksel aktivite gibi işlevlerini yerine getirmek, çocuk ve adölesanlarda gerekli büyümeyi sağlamak için kullanılır. Bazal metabolik dengenin devamı için alınan enerjinin %60-70'i kullanılır. İstirahat halinde karaciğer, beyin, kalp ve böbrekler en çok enerji tüketen organlardır. Sodyum pompası ve protein değişimi bazal metabolik hızın 2/3'ünü harcar. Karaciğerde protein sentezi enerjiyi tüketen ana yol iken beyinde enerjinin büyük bir kısmını iyon kanalları tüketir. Alınan enerjinin %10 kadarı besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması için harcanır. Fiziksel aktivite için kullanılan enerji miktarı bireyler arasında ve gün içerisinde yapılan fiziksel aktiviteye bağlı olarak değişir (58).

Çocuk ve adölesanlar aldıkları enerjinin bir kısmını büyüme için kullanırlar.

Hayatın ilk dört ayında bu gereksinim en yüksek olup toplam enerjinin %40'ı büyüme için sarfedilir. Enerji gereksinimi süt çocukluğu döneminden itibaren giderek artmasına rağmen vücut ağırlığına göre azalır. Günlük enerji gereksinimi 1 yaşında 100 kkal/kg, 10 yaş 70 kkal/kg ve yetişkin dönemde 45 kkal/kg kadardır. Bu düşüş büyüme

hızındaki düşüşe dolayısı ile büyüme için kullanılan enerji gereksiniminin azalmasına bağlıdır (58).

Erkekler kızlardan daha fazla enerji harcarlar ve bu fark iki yaşından itibaren hissedilir. Bu farkın ana nedeni puberte öncesi dönemde fiziksel aktivitedeki farklılık iken adölesan dönemde erkeklerdeki kas kitlesinin artışına karşın kızlarda yağ kitlesinin artmasına bağlıdır. Enerjinin harcanmasında ki farklılıkların bir nedeni de kişinin genetik özellikleridir. Bazal metabolik hız, gıdaların termik etkisi ve aktivite ile genetik bağlantı ikiz çalışmalarında gösterilmiştir (27,58).

Enerji alımını oreksijenik (iştah artırıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) faktörler etkiler. Enerji alımını artıran faktörler; noradrenalin, opiatlar (β endorfin, dinorfin, medenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon, nöropeptit-Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein (AGRP), oreksin, Gama-aminobütirik asit, glutamat ve norepinefrin α -reseptör'dür. Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-1, α -melanin stimüle edici hormon (α -MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) , kokain ve amfetamin regulated transkript, norepinefrin β -reseptör, kalsitonin geni related peptit ve adrenomedüllindir (5,27).

Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk duyusu oluşturan sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Pek çok hipotalamik nörotransmitter enerji alımını etkilemektedir. Ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalmusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu, ventromedial hipotalamusun hasarına neden olan patolojilerde obezite geliştiği bilinmektedir (5,27).

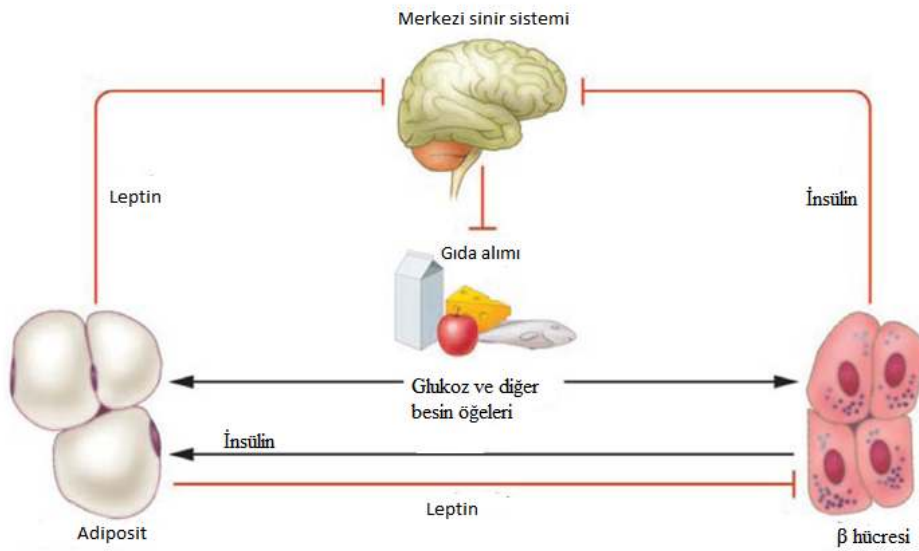
Hipotalamus enerji alımının yanında otonom sinir sistemi ve hipofizer hormon salınımı yoluyla enerji harcanmasını da etkilemektedir. Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlenmesi üç sistemden oluşur (5,58).

1. Afferent sistem; Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Bu sinyaller kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak sınıflandırılabilir. Periferik açlık sinyalleri glukoz, kortizol ve ghrelin iken periferik tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir (CCK) (27,58).

2. Santral sinir sistemi; Ventromedial hipotalamus, paraventriküler nukleus ve lateral hipotalamustan oluşur. Periferik sinyallere ek olarak beyin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk, enerji alımı/harcanımını ayarlamak yolu ile koordine eder (5,27).

3. Efferent sistem; Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık ve açlığın motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır (27).

Kahverengi yağ dokusundaki β -adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile uncoupling protein 1'in aktivasyonu sonucunda termogenez artar ve dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise nervus vagus yolu ile insülin salınımını artırarak enerji depolanmasına neden olur (27,58).



Şekil 2.1. Vücut enerji dengesi.

Enerji dengesinde rol alan faktörlere kısaca değinecek olursak;

Nöropeptit Y (NPY); Periferik ve santral sinir sisteminden salgılanan pankreatik polipeptit ailesinden bir hormondur. Oreksijenik faktörlerin en önemlisidir. İştah artırıcı etkisi beyinde yerleşmiş olan NPY Y1 ve Y5 reseptörleri ile olur. Açlık ve kilo kaybı NPY salınımını artırırken, leptin azaltır (59).

Serotonin (5-HT); Tokluğun algılanması ile ilgili santral etkili nörotransmitterdir. Noradrenalin ve adrenalinin hipotalamusa enjeksiyonunu takiben gıda alımı stimüle olurken, 5-HT enjeksiyonu gıda alımını inhibe eder (27,60).

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH); Anoreksijeniktir. Leptin CRH sentezini arttırır.

Ürokortin; CRH' nın bir homologudur ve gıda alımını inhibe etmektedir. Bu etkisi CRH'a göre daha fazladır (27).

Glukagon –like peptid-1 (GLP-1); Barsak ve beyinde sentezlenen bir anoreksijenik peptiddir. İntraventriküler olarak verilmesi besin alımını inhibe eder (27).

Kolesistokinin; Barsak duvarında sentezlenen ve portal dolaşıma salınan bir peptiddir. Hem santral hem de periferik reseptörleri vardır. CCK tokluk hissi yaratır ve gıda alımını azaltır (27).

Glukagon; Pankreasın α -hücrelerinden sekrete edilen glukagon karaciğerde fosforilaz enzim sistemini aktive ederek glikojen yıkımını ve aminoasitlerin glukoza dönüşümünü artırır. Trigliseritlerin yıkımını sağlar (27).

Büyüme Hormonu; Uzun sürede lipolizi uyarır, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır. Kasta glukoz kullanımını azaltır (27).

Kortizol; Enerji dengesindeki primer etkisi kataboliktir. Glukoneogenezi uyarır, kasta glukoz kullanımını azaltır. Proteolizi stimüle eder (27).

Galanin; İştahı uyarır. Beyinde sentez bölgesinin NPY ile yakınlık göstermesi NPY'ye bağlı beslenme indüksiyonunun galanin tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir (27).

Opioidler; POMC geni POMC prekürsör polipeptidini kodlar. Bu prekürsör polipeptidten bir opioid olan β -endorfin ve non opioid peptidler olan adrenokortikotropik hormon ve α -MSH oluşur. Opioidler oreksijenik sinyallerdendir. Başlıcaları β -endorfin, dinorfin- α ve enkefalinlerdir (27).

MCH; Oreksijeniktir. Açlık halinde hipotalamustaki MCH genleri eksprese olur (27).

Melanokortin reseptörleri ve AGRP; Melanokortinler AGRP ve α -MSH' yı da içeren bir hormon grubudur. MC4R ve MC3R reseptörleri vücut ağırlığının regülasyonu ile ilgilidir. α -MSH'nın MC4R'ye bağlanmasıyla tokluk hissi ortaya çıkar. Leptinin metabolik etkilerini melanokortinler üzerinden gösterdiği düşünülmektedir.

AGRP varlığında α -MSH MC4R'ye bağlanamaz. Obezlerde en sık rastlanan genetik defekt MC4R mutasyonlarıdır (27).

Kokain ve Amfetaminle Düzenlenen Transkript (CART); Arkuat nukleus kaynaklıdır. Ekspresyonu açlıkta azalırken, leptin verildiğinde artış gösterir (27).

Adiponektin; Ateroskleroza önleyici ve antienflamatuvar etkiye sahiptir. Obezlerde adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu düşüklük insülin direnci ile yakın korelasyon gösterir (27).

2.6. Leptin

Yunanca "leptos=zayıf" kelimesinden kaynaklanmaktadır. Leptin "obese" (ob) gen ürünü olup, vücutun kitle indeksi ile yakın ilişkilidir. Bu proteinin vücut ağırlığı ve yağ metabolizması üzerindeki ilişkileri üzerinde durularak obezitenin fizyopatolojisi açıklanmaya çalışılmıştır. Leptin yalnızca besin alımı, yağ ve enerji metabolizması düzenlenmesinde rol almaz, aynı zamanda seksüel maturasyon ve üreme fonksiyonlarında da rol almaktadır. Bu yüzden leptin, vücutun ağırlık regülasyonunda rol almasının yanında endokrin bir mediyatör olarak da kabul edilmektedir (61).

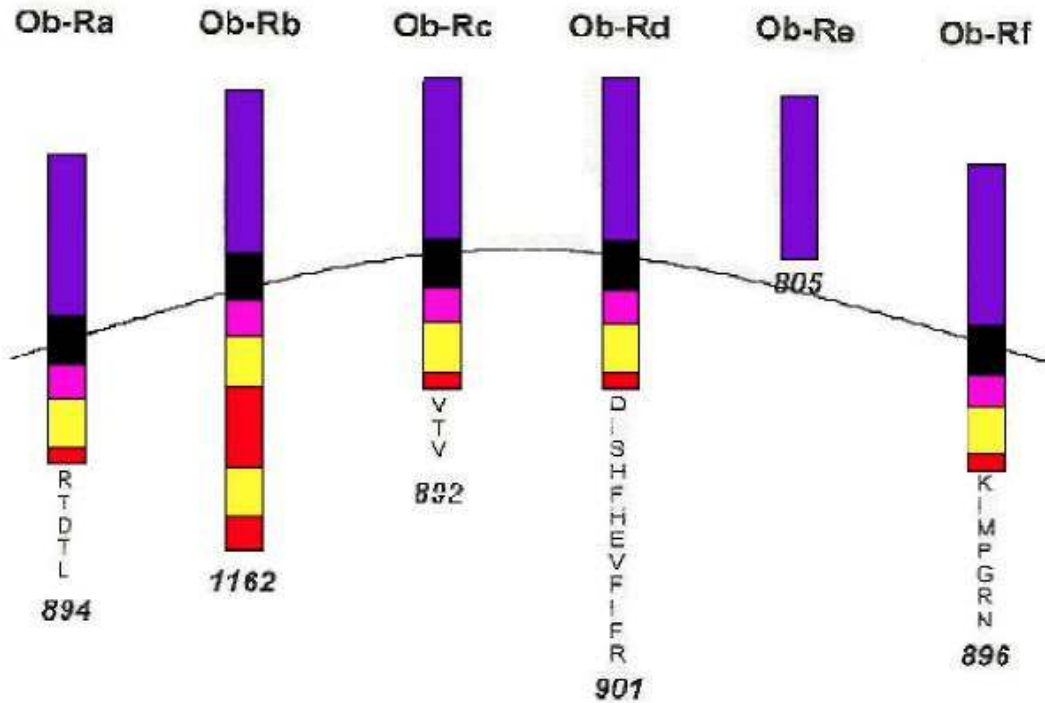
Sağlıklı normal insanlarda serum leptin düzeyi 3-5 ng/ml iken obez kişilerde 8-90 ng/ml gibi bir aralıkta yer alır (62,63). 1953 yılında yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ilk defa Kennedy ileri sürmüştür, vücut ağırlığının kontrolünün lipostatik teorisini başlatmıştır (63). 1958 yılında vücut ağırlığını hipotalamus ile etkileşim yoluyla düzenleyen bir hormonun varlığını göstermiştir (64). FX Hausberger 1959 yılında genetik olarak obez farenin (ob/ob fare), normal farenin kanındaki bir madde ile zayıfladığını göstermiştir (65). Zhang ve arkadaşları 1994 yılında ob genini izole etmişler ve leptinin ob geni tarafından yağ hücresinde üretildiğini ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğunu göstermişlerdir (66). Flier tarafından leptinin vücut yağ miktarı ile orantılı plazma seviyesi gösterdiği bulunmuştur (67).

2.6.1. Leptin reseptörleri

İnsan ve farede leptin reseptörleri Tartaglia tarafından saptanmıştır (68). Lee 1996'da db/db farelerde leptin reseptörlerinde mutasyon olduğunu göstermiştir (69). Bilinen leptin bağlama yerleri, otoradyografi ve insitu hibridizasyon teknikleri kullanılarak hipotalamusta ventromedial ve arkuat nukleusta ile koroid pleksusta identifiye edilmiştir. Leptin doyurulabilir bir transport sistemi ile beyine taşınır, insülin

sisteminden bağımsızdır (70). Bu sistemin özelleşmiş transportun olduğu median eminensteki kan beyin bariyeri boyunca leptini etkin olarak taşır. Leptinin BOS'a transportu obezitede azalmıştır. Aynı reseptör leptin yanında interlekin-2, interferon ve büyüme hormonu reseptöründe içeren sınıf I sitokin reseptörüdür. Leptinin vücutta ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf olmak üzere altı ayrı reseptörü tanımlanmıştır. Leptin reseptör geni (db), fare ve ratlarda belirlenmiştir. Tek bir genin beyin ve diğer dokularda çeşitli leptin reseptörlerinin (Ob-R) izoformlarını kodladığı bilinmektedir (71). Leptin R çeşitli protein zinciri ve farklı affiniteye olmak üzere, farklı formlarda vücutta yayılmıştır (69). Bu reseptörler birçok dokuda (koroid pleksus, hipotalamus, kalp, akciğer, böbrek, kas ve adipoz dokuda) bulunmalarına rağmen, işaretlenmiş leptin enjeksiyonu ile yapılan invivo deneylerde bu reseptörlere önemli ölçüde bağlanma olduğu görülmemiştir. Hipotalamik reseptörler komplet tiptedirler ve leptin kan beyin bariyerini geçtiğinde, yüksek afiniteyle bağlarlar (68).

Reseptör, leptin bağlayan ekstraselüler saha ve intraselüler saha olarak iki ayrı formda ortaya çıkar. Kısa formu (ob-Ra), 34 aa 'lık bir intraselüler uyarı sisteminden sorumludur (68,70).

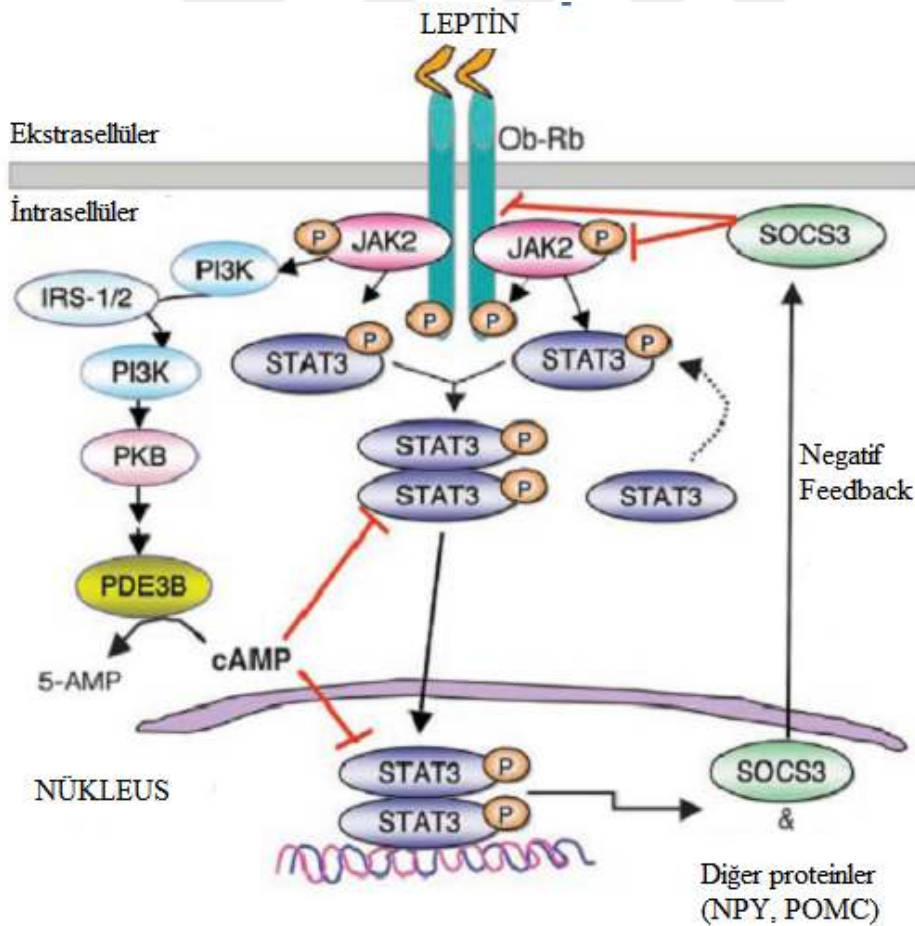


Şekil 2.2. Leptin reseptörleri ve yapısı (70).

Coleman'ın deneylerinde saptadığı leptin reseptöründeki defektler obeziteye neden olabilir. Mutasyonun hücre içini uyarmada, aktive reseptörler için gerekli olduğu düşünülen normal reseptör dimerizasyon aşamasıyla rol oynadığı ileri sürülmektedir. Leptin R aktivitesinin fosforilasyon spesifik tirozin kinazların aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (72).

2.6.2. Hipotalamik leptin ve glukoz metabolizması

Leptin, leptin reseptörüne bağlanarak Jak2 (Janus-Kinaz)'ı ve Jak2 ise STAT3 molekülünü fosforilleyerek aktive eder. Fosfo-STAT3 ise nükleusa girerek SOCS-3 dahil bir takım hedef genlerin transkripsiyonunu sağlar. SOCS-3 molekülü leptin reseptörünün Jak-STAT sinyal aktivasyonunu bloke eder. Leptin ayrıca insülin gibi IRS-PI3K'yı da aktive eder. Dolayısı ile Jak-STAT ve IRS-PI3K yolları ile iştah ve gıda tüketimini düzenler. IRS-PI3K yolağı glukoz ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hem leptin ve hem de insülin açısından önemli bir ortak yoldur (73).



Şekil 2.3. Leptinin hücre içi sinyalizasyon mekanizması (73).

Merkezi leptin reseptörünün aktivasyonunun ve transkripsiyonun enerji metabolizmasını azaltıcı etkileri kesin bilinmemektedir. Aracılardan birisi besin alımını potansiyel olarak uyaran ve sentezi leptin tarafından inhibe edilen NPY'dir. Bu inhibisyon ob-Ra reseptörünün etkisiyle olmaktadır. Leptin, NPY salınımını azaltmaktadır. NPY ise sempatik aktiviteyi azaltmakta buna bağlı kan basıncını düşürücü etki göstermektedir (74). Leptin salınımı pulsatildir. Zayıf ve obez olan olgularda 24 saatlik leptin düzeyleri çalışılmış, her iki grupta da leptin düzeyleri gece yarısı-erken sabah saatlerinde en yüksek, öğleden sonra akşam üstü ise en düşük olarak bulunmuştur (75). Leptinin ritmi tiroid uyarıcı hormon (TRH), prolaktin ve serbest yağ asitleri (SYA) ritmiyle benzer, kortizol ile ters ilişki göstermektedir (76).

İnsanda serum leptin konsantrasyonu kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Vücut yağ kitlesi oranları aynı olan erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda kadınlarda daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır. Bunun iki şekilde açıklaması yapılmıştır. Birincisi; kadınlarda subkutan yağın omental yağa oranı daha yüksektir. İkincisi üreme hormonlarının rolü olduğu yönündedir. Bu görüş, serum leptin ve testosteron düzeyleri arasındaki negatif ilişki olmasıyla da desteklenmektedir (77).

Vücuttaki denge yaşam boyunca sabit bir şekilde muhafaza edilir. Bu durum besin alımını ve enerji tüketimini düzenleyen santral sinir sistemindeki merkezler ile yağ dokusundan salgılanan faktörler arasındaki lipostat teorisiyle açıklanmıştır. Leptinin hem insanlarda, hem de hayvanlarda vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (78).

2.6.3. Leptin eksikliği

Leptin eksikliği olan Pakistan ve Türk ailelerden oluşan 11 hasta tanımlanmıştır. Bu hastalarda doğumdan itibaren tanımlanan hiperfaji mevcuttur, obezite ilk altı ayda belirir. Leptin seviyesi çok düşüktür. Rekombinant leptin tedavisi kullanılmaktadır (3,79)

2.6.4. Leptin reseptör eksikliği

Fransa'da yaşayan Cezayir uyruklu aynı aile bireyi üç kişide tanımlanmıştır. Leptin eksikliğine benzer semptomları mevcuttur. Büyümede gerilik, tiroid hormonunda düşüklük, düşük IGF-1 ve IGF-BP3 seviyeleri mevcuttur. Leptin seviyeleri yüksektir. Henüz tanımlanmış bir tedavisi yoktur (80).

2.7. İnsülin

Enerji metabolizmasının kontrolünde rol alan primer regülatör hormonlardan biri insülinidir. Esas etkisini kas, yağ ve karaciğer hücreleri üzerine gösterir. Anabolik bir hormon olan insülin enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini uyarır. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltıp fazla kaloringin depolanmasını sağlar. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (81).

2.7.1. İnsülin direnci

İskelet kası ve yağ dokusunda normal seviyedeki insülin ile uyarılan glukoz transportunun ve metabolizmasının azalması, hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salınım mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşur. Bu durum insülin direncinin en göze çarpan özelliğidir. Glukozun insülin ile uyarılan karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç (insülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta rol oynamaktadır (81). İnsülin direncinin etyolojisi ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde santral obezitenin ön plana çıktığı görülmektedir (82). Obezitenin insülin direncine nasıl yol açtığına dair iki tanımlayıcı görüş mevcuttur:

1. Adipoz doku aşırı derecede büyüdüğünde depo kapasitesini doyumluğa ulaştıran bir eşik değere ulaşılır. Sonuçta yağ dokusu daha fazla yağ biriktirme özelliğini yitirir. Bu evreye ulaşıldığında fazla yağ karaciğer, pankreas veya kas gibi diğer organ ve dokularda birikmeye başlar. Bu organlarda lipid birikimi toksik olabilir ve lipotoksisite olarak bilinen bir fenomen olan insülin direncine neden olur.
2. Adipoz dokuda yağın aşırı birikimi adipokin olarak da bilinen ve adipositlere spesifik olarak sekrete edilen moleküllerin kaynağını değiştirir. Adipokinlerden bazıları sadece adipoz dokuda değil, aynı zamanda karaciğer ve kaslar gibi metabolik olarak ilişkili diğer organlarda da insülin duyarlılığını değiştirir. Adipokinlere örnek olarak adiponektin, leptin, IL-6 ve TNF- α verilebilir. Bu yüzden adipoz dokunun, yağın depolanması için özelleşmiş bir organ olduğu kadar lokal ve sistemik olarak insülin duyarlılığını değiştirebilen hormonların sentez ve sekresyon yeteneğine sahip en büyük endokrin bez olduğu düşünülmektedir (83). Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkmasında SYA, TNF- α ve leptin önem kazanmaktadır. İnsülin direnci ile ilişkili olan

visseral obeziteli hastalarda, siyalik asit, CRP, IL- 2 ve IL- 6 gibi akut faz proteinlerinde de bir artış olur (82).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipositlerde triačilgliserol birikimi olarak kabul edilmektedir. Uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonunun diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (82). Bazal lipoliz hızı, yağ kitlesi arttıkça yükselir, ancak altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek SYA düzeylerinin glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını uyurabileceği düşünülmektedir (84). Kasta SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyurarak, glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonu artar ve insülinin etkisine karşı koyar. Ayrıca artmış SYA konsantrasyonları insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini engelleyerek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır (81,84).

2.7.1.2. İnsülin direncinin ölçüm metodları

İndirekt metodlar açlık insülin düzeyi, insülin, glukoz, C-peptid oranlarına göre insülin direnci ve OGTT’de 1. saat insülin düzeyidir. Direkt metodlar hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği, HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance) formülü ve glukozun sürekli infüzyon modeli (CİGMA)’dır (85).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin düzeyi } (\mu\text{U} / \text{ml}) \times \text{açlık glukozu } (\text{mg} / \text{dl}) / 405$$

2.8. Karaciğer Yağlanması

Obezite prevalansının artmasıyla nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) toplumda giderek yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ve diğer batılı ülkelerde son 10-15 yılda NAYKH prevalansındaki artış, tüm yaş gruplarında gözlenen obezite ve diyabetteki artış ile paralellik göstermektedir. NAYKH, alkolik kişilerde gelişen karaciğer hastalığı ve

karaciğerde yağ artışına benzer durumun alkol tüketmeyen kişilerde de görülmesi ile karakterizedir. NAYKH, hepatositlerde inflamasyon olmaksızın gelişen steatozdan nonalkolik steatohepatite (NASH) kadar geniş bir spektruma sahiptir. Steatohepatit gelişen hastalar kontrol altına alınmaz ise siroz veya hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlar görülebilir. Kronik karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilmesinin yanı sıra obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi kapsayan metabolik sorunlar ile, insülin rezistans sendromu ve kardiyovasküler hastalıklarla çok sıkı bir birliktelik göstermesi hastalığın önemini giderek arttırmaktadır.

2.9. Ghrelin

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında, Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormon salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak farelerin midelerinde gösterilmiştir. Ghrelinin midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretildiği saptanmıştır. Ghrelinin ayrıca daha az oranda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verildiği gösterilmiştir (89,90).

Büyüme hormonu salgılatıcıları, 8 hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer büyüme hormon salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Büyüme hormon salgılatıcı reseptör (GHS-R) ilk kez 1996'da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghrelin bulunana kadar tanımlanamamıştır. 1999 yılında *invivo* ve *invitro* olarak büyüme hormon sekresyonunu stimüle eden GHS-R için spesifik endojen bir ligand olan ghrelin izole edilmiştir (91). İnsanda ghrelin geni üçüncü kromozomda (3p25–26) saptanmıştır. İnsan ghrelinin prekürsörü pre-pro-ghrelindir ve bu molekül 117 aminoasit içerir. Bunun 23 adedi sinyal aminoasidi kapsar ve 94 aminoasitten oluşan yapıda pro ghrelin olarak tanımlanır. Pre-pro-ghrelin sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona (parçalanma ve açılasyon) uğrar, üçüncü pozisyondaki serine octanoyl eklenir. N-octanoic asit ile esterifikasyon ghrelinin biyolojik aktivitesi için gereklidir. Ana ürün olarak ghrelin, ikinci ürün olarak des-gln-14 meydana gelir. Etkin yapı

olarak ghrelin 28 aminoasitten oluşan bir peptid olup, moleküler ağırlığı 3314 daltondur (92).

Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoil eklenir ki bu da ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post-translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkan sağlamaktadır (91). Oktanoil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir (açıl ghrelin). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise açılınmemiş (deaçil) ghrelindir ve deaçil ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir. Ancak bu form in vivo olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir. Deaçil ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır (91). Deaçil ghrelin, yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde deaçil ghrelinin, açıl ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Gittikçe artan sayıda çalışma deaçil ghrelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Deaçil ghrelinin, adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazında, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiyovasküler fonksiyonlarda, etkili olduğu belirtilmektedir ve bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi yaygındır (91).

2.9.1. Ghrelinin biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

Ghrelinin vücutta birçok farklı sistemler üzerinde etkisi vardır. Bu etkileri başlıcaları; büyüme hormonu salınımı, beslenme davranışı, karbonhidrat ve enerji dengesi, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonu, kardiyovasküler sistem, prolaktin salınımıdır (93).

2.9.2. Ghrelinin reseptör etkileşimi

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör G proteine bağlı reseptör ailesindendir. İki tip GHS-R vardır: a) fonksiyonel tip 1a, b) non fonksiyonel tip 1b. Büyük olasılıkla her ikisi de aynı gen tarafından kodlanır (3q 26). GHS-R tip 1a 366, tip 1b 289 aminoasitten oluşan polipeptidlerdir. Tip 1a 7, tip 1b 5 tane transmembran alandan oluşur. Tip 1a 3'er adet, tip 1b 2'ser adet intraselüler ve ekstraselüler bağ taşır ve bunlar G proteinine bağlanırlar. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) tip 1a başlıca hipofizden salgılanır, daha düşük oranda da tiroid bezi, pankreas, dalak,

miyokardium ve adrenal bezden salınır. GHS-R 1b'nin salınımı mide, özafagus, barsak, akciğer, karaciğer, dalak, testis gibi daha geniş dokulara yayılmıştır. Beyinde GHS-R 1a arkuat nükleustaki ve ventromedial nükleustaki bazı özgül hipotalamik nöronlarda yapılır. Ayrıca bu reseptörler hipokampusun dentat girusunda, substantia nigrada, ventral tegmental alanda, dorsal ve median raphe nükleusunda da gösterilmiştir.

Ghrelin iki şekilde büyüme hormonu salınımını uyarır. Birinci yol; ghrelin spesifik reseptörlerine bağlanarak, hücre membranının da depolarizasyon oluşturmakta ve potasyum kanallarının inhibisyonuna yol açarak, intraselüler kalsiyum inositol trifosfat konsantrasyonu arttırmaktadır. Bunun sonucunda geçici olarak intraselüler kalsiyum yükselir. Sonuçta, GHS-R'ün uyarılması ile hipofizden pulsatil şekilde büyüme hormonu salınımını olmaktadır. İkinci yol; ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırarak büyüme hormonu salınımı uyarmaktadır. Bu reseptörlerin hücre içi sinyal iletim mekanizması GHRH'dan farklıdır, ghrelin hücre içi cAMP düzeyini arttırmazken, GHRH etkisinde ise hücre içi cAMP'yi arttırarak BH salınımını sağlamaktadır (94).

2.9.3. Ghrelinin büyüme hormonu salınımına etkileri

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95,96). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelerde periferik veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylere inmektedir. GHRH, ghrelinin büyüme hormonu etkisi göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (97).

2.9.4. Ghrelinin enerji dengesi ve iştah üzerine etkisi

İnsanlarda enerji alımını ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunun artımını ile ilgili bilgileri iletmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Ghrelinin bu etkileri ile enerji kazanılması ve sürdürülmesini sağladığı, makrobesin öğelerinin postprandial ghrelin salınımının düzenlenmesinde değişiklikler oluşturduğu, ancak bu konunun mekanizmasının henüz bilinmediği vurgulanmaktadır (98).

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta arkuat çekirdek (ARC) bölgesinde bulunur. Aynı bölgeye leptin de etki etmektedir. NPY ve AGRP adlı oreksijenik peptidler, ARC’de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (91).

Intraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC’de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferel ghrelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir (91).

Ghrelinin salgılanması temelde diüurnal ve pulsatil özelliktedir. Ghrelinin plazma ömrü yaklaşık 30 dakika gibi kısadır. Ghrelinin salınımı gün boyunca artarak 02:00’de pik yapmakta ve daha sonra akşam azalarak 09:00’da en düşük seviyeye inmektedir. Ghrelin düzeyi yemek yemekle de ilişkilidir. Beslenmeden iki saat önce yaklaşık iki kat artmakta ve yemekten bir saat sonra da düşmektedir. Bu durum ghrelinin yemek yemeyi başlatıcı bir sinyal olduğunu düşündürmektedir. Hayvanlarda ghrelinin santral ve periferel uygulanması sonucunda besin alımını ve vücut ağırlığını artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ghrelinin enerji harcanması ile birlikte kilo kaybında ve iştah üzerine baskılayıcı değişiklikler yaptığı sanılmaktadır. Ghrelin, kilo kaybı olanlarda ve kalori alımı kısıtlananlarda bazal değerin üzerinde yüksek bulunmakta, buna karşın, gastrik bypass geçiren ve kilo kaybı olanlarda düşük saptanmaktadır (99).

Ghrelin aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanması ve sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını, proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Çelişkili yayınlar olmakla birlikte yayınların çoğunda deaçil ghrelin ile besin alımını arasında negatif bir korelasyonun olduğunu göstermektedir. Deaçil grelin, açil ghreline zıt olarak vücut ağırlığını azaltarak negatif bir enerji dengesi oluşturduğu

belirlenmektedir. Bununla birlikte deaçil ghrelinin de açil ghrelin gibi direkt olarak lipogenezi stimüle ettiği ve ratlarda lipolizisi inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (100).

2.9.5. Ghrelinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi

Yapılan çalışmaların çoğu, dolaşımdaki ghrelin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı fark göstermemiştir. Bazı çalışmalarda ghrelin düzeyleri kız çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (101). İnsan ve farelerde ghrelin ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (91).

2.9.6. Ghrelinin regülasyonu

Dolaşımdaki ghrelinin düzeyi gün içerisinde dirinal değişim gösterir. Genellikle en yüksek kan seviyesi gece saat iki ile dört arasında iken, daha sonra azalır. Açlıkta yüksek seviyede iken beslenme sonrasında düzeyi düşer. Kemiricilerde ise, ghrelinin salınımı büyüme hormonunun pulsatil şekilde salınması ile eř zamanlı değildir. Ghrelin salınımını başlıca arttıran ve azaltan durumlar Tablo 2.2’de sunulmaktadır (102).

Tablo 2.2. Ghrelin seviyesini arttıran ve azaltan nedenler.

Arttıranlar	Azaltanlar
Açlık ve düşük BMI	Besin alımı ve yüksek BMI
Leptin arttıran olarak	Leptin azaltan olarak
GHRH	İnsülin
Tiroid hormonları	Somatostatin
Testosteron	GH ve GHS’ları
Parasempatik aktivite	Glukoz

2.9.7. Ghrelin ve obezite

Ghrelin asıl olarak mide tarafındanretilen oreksijenik ve adipojenik bir peptittir. Normal sağlıklı gönüllülere infüzyonu, iştah ve yiyecek alımını artırır. Ghrelin sirkülasyonu yemek öncesinde artarken sonrasında azalır. Bundan yola çıkarak ghrelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülerek beslenme durumu, plazma ghrelininin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (103).

İnsanlarda ghrelin düzeyleri kalori alımı ve obezite ile azalırken, açlıkta ve anoreksiya nevroza gibi durumlarda artmaktadır (98). Obezlerde ghrelinin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir. Obezlerde aşırı beslenmenin ghrelin düzeyini azalttığı; ghrelinin azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir. Obez kişilerde öğün sonrasındaki ghrelin düzeyleri düşüktür, bu da obezitenin patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunabilir (104). Obez bireyler ile yapılan çalışmalarda, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ghrelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (105).

Ghrelin düzeyi anoreksia, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren çalışmalarda ghrelin salınımının, vücut kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ghrelin antagonistleri, kilo kontrolü ve obezite tedavisinde güçlü antiobezite hedefi gibi gözükmektedir (103).

2.10. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Direkt laboratuvar ölçümleri ve indirekt antropometrik ölçümler kullanılarak vücuttaki yağ miktarı ölçülmekte ve bunlara göre obezite tanımlanmaktadır.

2.10.1. Vücuttaki yağın direkt ölçümü

Vücuttaki yağın direkt ölçümünü sağlayan metodlar şunlardır;

- 1- Kimyasal analiz (kadavra)
- 2- Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi (K40): Sağlıklı bireylerde toplam vücut potasyumunun ölçülmesi ile yağsız kitle hesaplanabilir.
- 3- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: Vücut yağı su içermez. Yağsız doku kitlesi ise ortalama %72 oranında su içerir. Toplam vücut suyunun ölçülmesi ile yağsız doku kitlesi bulunabilir.
- 4- Toplam vücut nitrojeni
- 5- Vücut dansitesinin ölçülmesi: Su altında tartım, letismografi
- 6- Ultrasonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi
- 7- Toplam vücut elektriksel geçirgenliği
- 8- Biyoelektriksel impedans analizi
- 9- Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans

Obezite değerlendirmesinde kullanılacak yöntemin; ekonomik, güvenli, kolay tekrar edilebilir olması gerekmektedir. Obezitenin direkt ölçüm yöntemleri bu özellikleri karşılamadığı gibi birçoğunun çocukluk yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Bu nedenlerle direkt laboratuvar yöntemleri klinik pratiğe girememiş, bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmışlardır.

2.10.2. Vücuttaki yağın indirekt lm

Antropometrik lmler beslenme durumunun saptanmasında, protein ve yağ deposunun göstergeleri olmaları nedeniyle önemlidir. Tek bir ölçüm (yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunluğu gibi) veya boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, deri kıvrım kalınlıkları ve/veya evre ölçümleri birlikte kullanılarak değerlendirilmektedir. Antropometrik lmler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), evre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve BMI'dir (Quetelet indeksi).

2.10.2.1 Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık-RA)

$$\text{Rölatif Ağırlık} = \frac{\text{Hastanın llen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken genellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşın 50. persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun llen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır.

- %90-110 : Normal tartılı ocuk
- %110-120 : Aşırı kilolu ocuk (overweight, fazla tartı)
- >%120 : şışman ocuk (obez)

2.10.2.2. Deri kıvrımı

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Deri kıvrım kalınlığı kaliper denen özel

aletlerle değerlendirilir. En sık kullanılanlar “Harpender” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. En sık ölçümler triceps, biceps, subscapular, abdominal, suprailiac, uyluk bacadan yapılabilen ve ‘mm’ olarak değerlendirilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triceps deri kıvrım kalınlığının ölçümüdür, pediatrik yaş grubunda triceps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat bu yöntemin özel eğitilmiş ve tecrübeli antropometristler tarafından yapılması gereklidir ve aşırı obez çocuklarda hatalı ölçümler yapılabilmesi nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır.

Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85. persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triceps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Cilt altı yağ dokusu ile total vücut yağı arası 0,7-0,8 oranında korelasyon mevcuttur. Yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişiklikler gösteren deri altı kıvrım değerleri ve BMI arasındaki korelasyon oldukça yüksektir (106).

2.10.2.3. Çevre ölçümleri

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipöz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değerin erkeklerde 1'i kızlarda ise 0,8'i geçmemesi gerekir. Bel/kalça oranı çocuklarda fazla kullanılmamakla birlikte 0,8'in üstünde olması özellikle glukoz, insülin veya lipoprotein metabolizmasında dengesizliklere bağlı obezite göstergesidir. Bel/kalça oranı yüksek, üst kısmı obez olanlarda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı daha fazla sıklıkta görülmektedir.

BMI obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metod olarak kabul edilmektedir.

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

BMI çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre BMI'nin persentilleri belirlenmiştir. BMI'i 95. persentilin üzerinde olan olgular obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı ABD çocuklarının 82. persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95.

persentil değerine ve İngiliz çocuklarının yaklaşık 90. persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2-18 yaş arası uluslararası BMI değerleri elde edilmiştir (27). Z skorunda ise 2,00-2,49 arasında olan vakalar orta derecede obez, Z skoru 2,50 ve üzerinde olan vakalar ağır derecede obez olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Grubu ve Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin (NCHS-National Center for Health Statistics) obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en kolay uygulanabilir metodlardan biri olarak BMI, Z skorlama sistemini kabul etmektedir (107).

2.11. Farengeal Tonsil (Adenoid)

2.11.1 Adenoid doku anatomisi

Nazofarenks posterior duvarında yerleşmiş üçgen şeklinde lenfoid doku kitlesi, adenoid olarak adlandırılır. Nazofarenks üst kısmından yumuşak damağın serbest kenarına kadar uzanır. Yanlarda rosenmüller fossanın lenfoid dokusu ve lateral farengeal bantlarla devamlılık gösterir (108). Doğumda mevcut olan adenoid embriyogenezin 4. ile 7. ayları arasında oluşur. Adenoid doku yaşamın ilk birkaç haftasında bakterilerle kolonize olur (109).

Çocuklarda 3–6 yaş civarında en büyük boyutuna erişerek, puberteden sonra gittikçe küçülür ve erişkinde tamamen kaybolur (109). Çocuk büyüdükçe adenoidin küçülmesi ve nazofarenks büyümesi ile adenoid nedenli obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir. Waldeyer halkasının neden gerileyip küçüldüğü ise bilinmemektedir (110).

Üst solunum yolundan giren bakteriyel ve viral antijenlere karşı organizmanın korunmasında adenoidler önemli rol oynamaktadırlar. Bu lenfoid dokunun orta kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonları engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynak olduğu bilinmektedir. Bu lokal mukozal defans sistemi, özgün olmayan defans sisteminin yanı sıra salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşur. Defans, lokal üretilen ve sekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlanmaktadır. Adenoidlerin kesin olmamakla birlikte mukozal immün sistemin bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir (111).

2.11.2. Adenoidektomi endikasyonları (112)

1-Enfeksiyon

- a- Pürülan adenoidit
- b- Effüzyonlu kronik otitis media
- c- Kronik rekürren otitis media
- d- Perforasyonlu kronik otitis media
- e- Otore veya kronik tüp otore
- f- Rekürren, kronik alt solunum yolu enfeksiyonları
- g- Solunum yolu alerjileri, astım.

2-Obstrüksiyon

- a- Adenoid hipertrofisine bağlı horlama ve kronik ağız solunumu
- b- Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) veya uyku huzursuzluğu
- c- Adenoid hipertrofi ile ilişkili:
 - i- Kor pulmonale
 - ii- Büyüme geriliği
 - iii- Yutma güçlüğü
 - iv- Konuşma anomalileri
- d- Anormal dentofasyal/orofasyal gelişime neden olan (ortodontist tarafından saptanmış)

3-Diğer

- a- Neoplazi şüphesi
- b- Kronik sinüzit ile ilişkili adenoid hipertrofi

2.12. Tonsilla Palatina

Tonsilla palatina, orofarenks yan duvarına yapışmış lenfoid oluşumlardır. Waldeyer lenfatik halkasının en büyük parçaları olan tonsilla palatina doğumda belirgindir ve 4-5 yaşına kadar hacmi artmaktadır. 5-12 yaş arası hacmi sabit kalır ve gelişimini 18-20 yaşına doğru tamamlar (113).

Tonsilla palatina, ön ve arka plikalar arasındaki fossa tonsillariste yerleşmiştir. Şekil olarak pedinküllü veya yassılaştırmış bir formda olabilmektedir. Tonsilin lateral yüzü fibröz bir kapsülle çevrilmiş olup, superior konstriktör faringeus kasının üzerini kaplayan farengobazillar fasya ile gevşek bir şekilde tutunur. Tonsilla palatina kapsülü,

tonsilin derin dokusu ile sıkı bir ilişki içindedir ve tonsil dokusu içine doğru girerek septaları oluşturmaktadır. Bu septalar tonsillar sinir ve damarları içerir. Tonsillerin medial yüzleri çok katlı yassı epitelle döşelidir ve tonsiller kriptlerin oluşturduğu çukurları bulundurur (113).

Palatin tonsiller, lenfoid doku ve konnektif dokudan ibaret olup, değişik gelişim evrelerinde değişik tipte lenfoid hücreler içermektedirler. Tonsillar kriptler doku içine uzanan tübüler invajinasyonlardır. Düzensiz bir yapıda tonsil derinlerine kadar uzanırlar ve etraflarında lenfoid nodüller bulunmaktadır. Kriptler içinde yabancı partiküller, epitelyal döküntüler ve keratin debrisler bulunabilmektedir (113).

Tonsillerin büyüklüğünün klinik değerlendirilmesi için derecelendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmede ön plikalar arası uzaklığın ölçümüne dayanarak medial-lateral planda orofarenks-tonsil oranı esas alınır. Tonsiller hipertrofi Brodsky tarafından geliştirilen skala ile sınıflandırılmıştır (112). Buna göre;

- 0: Tonsiller fossa içinde plika arkasında görülemeyecek kadar küçüktür.
- 1: Tonsiller plika arkasında görülebilir. Tonsiller horizontal planda orofarenks istmusunun %25'inden azını kapatır.
- 2: Tonsil plikalara doğru uzanmıştır. Tonsiller orofarenks girişini %25-50 oranında kapatır.
- 3: Tonsil ön plika arkasında ve orta hatta yaklaşmıştır. Orofarenksi %50-75 oranında daraltır.
- 4: Tonsiller orofarenks girişinin %75'inden fazlasını kapatır.

2.12.1. Tonsillektomi endikasyonları (112)

- a- Kronik obstruktif tonsil hipertrofisi
- b- Uyku ile ilgili solunum bozuklukları
 - i- Obstruktif uyku apne sendromu
 - ii- Üst solunum yolu direnç artış sendromu
- c- Malignite şüphesi
- d- Peritonsiller abse
- e- Hemorajik tonsillit

İsteğe bağlı :

a- Reküren akut tonsillit

b- Kronik tonsillit

i- Reküren akut tonsillitin eşlik ettiği

ii- Reküren akut tonsillitin eşlik etmediği

c- Ağız kokusu

d- Persiste servikal lenfadenomegali

e- Magma, tonsil debris

f- Tonsil kistleri

g- Tonsillolitiyazis

h- Nonobstrüktif tonsil hipertrofisi (aşağıda bildirilen sorunlara neden olan)

i- Yutma sorunu

ii- Horlama

iii- Konuşma bozukluğu

iv- Diğer nedenlerle açıklanamayan gelişme geriliği ve kor pulmonale

i- Febril konvülziyonlara neden olan tonsillit atakları

j- Difteri/ beta hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı

k- Eagle sendromu

l- Tüberküloz lenfadenit

2.13. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Uyku sırasında üst solunum yollarının parsiyel ya da tam olarak tıkanması, sonuçta normal gaz alışverişinin ve uyku yapısının bozulması ile karakterizedir. En sık nedeni adenotonsiller hipertrofidir. Tüm yaş gruplarında görülse de adenotonsiller hipertrofinin görüldüğü 2-8 yaş arasında artmaktadır. Obezite OSAS için bir risk faktörü olsa da, olguların bir kısmının da büyüme hormonun, gece salgılanmasının kesintiye uğramasıyla, gelişme geriliği olmaktadır. Olgularda habitüel horlama, solunum zorluğu, aşırı terleme, gece terörü, enürezis, nefes durma gibi semptomlar olmaktadır. Tanıda altın standart olarak polisomnografi kullanılmaktadır. Fakat bunun uygulanabilmesi için, uygun aletlerin ve deneyimli elemanların bulunduğu laboratuvarlara ihtiyaç vardır. Adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda, ameliyat

sonrası polisomnografik düzelmenin %75-100 olduğu ve semptomların düzeldiği gösterilmiştir (114).

2.14. Adenoidektomi Veya Adenotonsillektomi Sonrası Obezite Gelişimi

Adenoidektomi veya adenotonsillektomi sonrasında kilo alımında artış olduğunu birçok yayın göstermektedir (115-121). 1990'ların başlarındaki yayınlarda adenoidektomi±tonsillektomi uygulanan hastalarda operasyon öncesi kilonun düşük olduğu ve ameliyat sonrasında kilo alımındaki artışın operasyonun bir yararı olduğundan bahsedilmekte iken son dönemde kilosu normal veya fazla olan bireylerde de kilo alımının devam ettiği dikkati çekmektedir (115-117, 122).

Pediyatrik uyku apne üzerine yapılan bir çalışma adenotonsillektomi sonrasındaki enerji dengesi değişikliğinin kilo alımındaki artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür. Birçok yayın kısıtlı sayıda hasta ile ilgili bilgi sunarken 2009'da yayınlanan 3963 kişiyi içeren prospektif bir çalışma yapılmıştır (123). Bu çalışma göstermiştir ki; adenoidektomi±tonsillektomi yapılan bireylerde sağlıklı popülasyona göre obezite gelişiminde anlamlı fark vardır (122).

3. MATERİYAL VE METOD

Şubat-Ağustos 2010 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları (KBB) Anabilim Dalı tarafından, adenotonsillektomi veya adenoidektomi yapılan 38 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olgular 2-10 yaş arasında ve prepubertaldi. Brodsky sınıflamasına göre evre 3-4 tonsiller hipertrofisi olanlar ile endoskopik olarak incelenen evre 3-4 adenoid hipertrofisi olan olgular ailelerinden aydınlatılmış onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi. Fasiyal anomali, kronik hastalık, obeziteye neden olan sendromik durumu olan çocuklar çalışmadan dışlandı. Brodsky sınıflaması ve nazal endoskopi işlemi KBB uzmanı tarafından yapıldı.

Olguların boy ve kilo ölçümü harpenden stadiyometresi ve mekanik tartı ile yapıldı. Operasyon öncesinde ve bir yıl sonrasında olguların iştah durumu kötü, orta, iyi olarak ve obstrüksiyon bulguları, horlama, ağzı açık uyuma, gece sık uyanma, uyku apnesi olarak sorgulandı.

Olgulardan en az sekiz saatlik açlık sonrasında, sabah saat 8:30-9:00'da operasyon öncesinde ve bir yıl sonrasında leptin, deağıle ghrelin, IGF-I, IGF-BP3, insulin ve glukoz düzeyleri için kan örneğı alındı.

Kontrol grubu olarak BMI normal sınırlarda olan, sağlıklı 28 olgu alındı. Bu olgularında boy ve kilo ölçümü yapılarak, çalışma grubu ile benzer şekilde biyokimyasal ölçümler için venöz kan örneğı alındı. Plazma ve serum örnekleri çalışılacak zamana kadar -80°C'de saklandı.

Biyokimyasal ölçümler:

Glukoz düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde hekzokinaz enzimatik referans yöntem kullanılarak Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kite ait intra-assay CV: %0,7 (kontrol değeri: 93,2 mg/dL), inter-assay CV: %1,3 (kontrol değeri: 96,9 mg/dL) ve minimum ölçümü yapılabilen glukoz düzeyi 2 mg/dL idi.

İnsülin düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde elektrokemilüminesans immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kite ait intra-assay CV: %0,7 (kontrol değeri: 26,9 μ U/mL), inter-assay CV: %4,6 (kontrol değeri: 22,5 μ U/mL) ve minimum ölçümü yapılabilen insülin düzeyi 0,2 μ U/mL idi.

IGF-1 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Immulite 2000 cihazı kullanılarak (Siemens Healthcare Medical Diagnostics, Bad Nauheim, Germany), enzim işaretli kemilüminesans immünometrik yöntem ile ölçüldü. Kite ait intra-assay CV: %3,8 (kontrol değeri: 169 ng/mL), total CV: %5,4 (kontrol değeri: 169 ng/mL) ve analitik sensitivite, 20 ng/mL idi.

IGFBP3 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Immulite 2000 cihazı kullanılarak (Siemens Healthcare Medical Diagnostics, Bad Nauheim, Germany), enzim işaretli kemilüminesans immünometrik yöntem ile ölçüldü. Kite ait intra-assay CV: %4,1 (kontrol değeri: 1,21 μ g/mL), total CV: %6,6 (kontrol değeri: 1,21 μ g/mL) ve analitik sensitivite, 0,1 μ g/mL idi.

Leptin düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde DIA source marka kit (DIA source ImmunoAssays S.A-Rue de l'Industrie, 8-B-1400 Nivelles-Belgium) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kite ait intra-assay CV: %10 (kontrol değeri: 9,0 ng/mL), inter-assay CV: %10,2 (kontrol değeri: 5,9 ng/mL) ve minimum ölçümü yapılabilen leptin düzeyi 0,04 ng/mL idi.

Deağıle ghrelin düzeyi ölçümü: EDTA'lı plazma örneklerinde ELISA yöntemi ile SPI-bio marka kit kullanılarak ölçüldü (Bertin Pharma, F-78180 Montigny le Bretonneux, France). Kite ait intra-assay CV: %3,2 (kontrol değeri: 21,6 pg/mL), inter-assay CV: %3,8 (kontrol değeri: 21,6 pg/mL) ve minimum ölçümü yapılabilen deağıle ghrelin düzeyi 2,0 pg/mL idi.

Veriler SPSS (version 11.0) (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi", bağımlı iki grup ortalamalarının farkı "iki es arası fark testi", ikiden fazla grup arası fark ise "varyans analizi" ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu

testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U”, “Wilcoxon işaretli sıra” ve “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0,05$ hata payı) kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 38 olgu ile başlanılmış olup, takipten çıkan ve veri kaybına uğrayan hastalar nedeniyle 31 olgu ile tamamlanmıştır.

Otuz bir hastanın 17'si (%54,8) kız, 14'i (%45,2) erkekti. Yaş dağılım ortalaması $5,70 \pm 2,37$ idi. Kontrol grubunda ise 14'ü (%46,4) kız, 15'i (%53,6) erkekti. Yaş dağılım ortalaması $6,53 \pm 2,47$ idi (Tablo 4.1.).

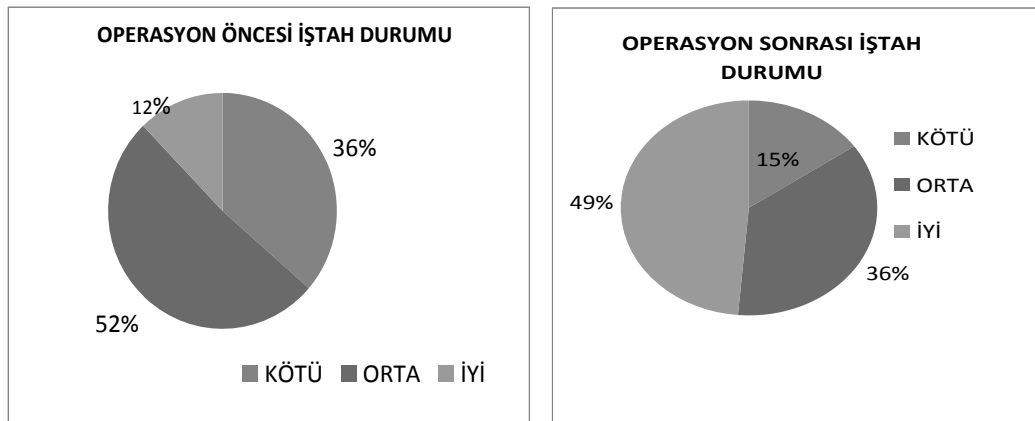
Tablo 4.1. Cinsiyet ve yaş dağılımı.

	CİNSİYET		YAŞ* (yıl)	TOPLAM
	KIZ	ERKEK		
ÇALIŞMA	17'si (%54,8)	14 'i (%45,2)	5,70 +/- 2,37	31
KONTROL	14'ü (%46,4)	15'i (%53,6)	6,53 +/- 2,47	28

* ortalama±SDS

Kontrol ve çalışma grubu arasında cinsiyet ($p=0,519$) ve yaş ($p=0,228$) dağılımı açısından fark saptanmadı.

Tablo 4.2. Operasyon öncesi ve bir yıl sonrası iştah durumu



Operasyon öncesinde 10 olgunun iştahı kötü iken bu sayı operasyon sonrası birinci yıl kontrolünde 3'e geriledi. Operasyon öncesi sadece 3 olgunun iştahı iyi iken operasyon sonrası birinci yıl kontrolünde bu sayı 14 olguya yükseldi.

Tablo 4.3. Çalışma grubu ve kontrol grubunun oksolojik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	ÇALIŞMA *	KONTROL *	P §
BOY SDS	- 0,10±1,07	- 0,15±0,90	0,574
KİLO SDS	-0,17±1,08	- 0,24±0,71	0,704
BMI SDS	-0,35 ±1,12	-0,73±1,30	0,37
GLİKOZ (mg/dL)	94,71±7,06	91,17±7,72	0,153
İNSÜLİN (µU/mL)	5,20±3,13	4,97±3,81	0,495
HOMA-IR	1,12±0,80	1,16±0,96	0,504
IGF-1 (ng/mL)	118,39±66,04	119,5±89,83	0,779
IGF-BP3 (µm/mL)	3,09±1,08	3,02±0,73	0,873
GHRELİN (pg/mL)	55,81±32,80	44,20±14,27	0,197
LEPTİN (ng/mL)	1,98±1,59	0,85±0,70	0,002

* ortalama±SDS

§ p<0,005

Kontrol ve çalışma grubunun verileri değerlendirildiğinde boy, kilo, BMI SDS (Z skoru) değerleri arasında farklılık saptanmadı. IGF-1, IGFBP-3, HOMA-IR değerleri çalışma ve kontrol grubunda farklı değildi. Leptin seviyeleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p=0,002), çalışma ve kontrol grubu ghrelin seviyeleri arasında fark saptanmadı (p=0,197).

Tablo 4.4. Çalışma grubu operasyon öncesi ve bir yıl sonrası oksolojik ve laboratuvar değerleri.

	OPERASYON ÖNCESİ *	OPERASYON SONRASI *	P §
BOY SDS	- 0,10±1,07	0,17±1,04	0,001
KİLO SDS	-0,17±1,08	0,11±1,01	0,004
BMI SDS	-0,35±1,12	- 0,09±1,30	0,106
GLİKOZ (mg/dL)	94,74±7,23	93,70±7,55	0,741
İNSÜLİN (µU/mL)	5,21±3,29	5,59±4,38	0,422
HOMA-IR	1,12±0,80	1,16±1,04	0,472
IGF-1 (ng/mL)	118,39±66,04	143,65±107,33	0,014
IGF-BP3 (µm/mL)	3,07±1,14	4,51±5,57	0,001
GHRELİN (pg/mL)	57,55±34,17	37,82±15,38	<0,001
LEPTİN (ng/mL)	1,81±1,58	2,40±2,38	0,036

*ortalama±SDS

§ p<0,005

Çalışma grubunun operasyon öncesi ve bir yıl sonrası değerleri Tablo 4.4’de karşılaştırılmıştır. Boy (p=0,001) ve kilo SDS’de (p=0,0049) artış saptandı. BMI SDS değerinde fark yoktu (p=0,106).

Kontrol grubuna göre operasyon öncesinde artmış olan leptin seviyelerinin operasyondan bir yıl sonra artarak devam ettiği gözlemlendi ($p=0,036$). Farklılık olmayan ghrelin seviyelerinde ise operasyondan bir yıl sonra düşme saptandı ($p<0,001$). IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde birinci yıl sonunda artış saptandı. Operasyon öncesi IGF-1 düzeyi düşük olan iki olgunun ise bir yıl sonraki ölçümlerde değerlerinin normale geldiği saptandı.

Otuzbir olgunun 17'sine adenoidektomi 14'üne adenotonsillektomi uygulanmıştır.

Olguların hepsinde operasyon öncesi obstrüksiyon bulguları mevcutken operasyondan bir yıl sonra, tüm olguların obstrüksiyon bulguları ortadan kalkmıştır.

Tablo 4.5. Leptin ve ghrelinin operasyon öncesi ve sonrası değerleri.

	Leptin¥ (ng/mL)	Leptin¥¥ (ng/mL)	Ghrelin¥ (pg/mL)	Ghrelin¥¥ (pg/mL)
1	1,73	3,93	21,84	25,32
2	1,44	0,24	77,91	41
3	1,16	0,22	77,65	55
4	0,2	1,16	162,98	73
5	1,35	0,58	52,8	52,13
6	1,73	1,16	101,82	27,36
7	0,39	0,68	94,4	48,56
8	0,58	0,58	35,72	64,53
9	2,3	2,02	50,8	49,22
10	1,16	2,59	84,48	28,91
11	1,44	1,63	38,38	33,8
12	6,13	6,8	47,89	39,41
13	1,16	6,32	33,28	19,64
14	1,63	0,58	16,29	16,29
15	1,44	2,02	156,04	48,56
16	5,27	5,94	42,03	48,89
17	2,4	1,16	24,38	13,43
18	1,44	1,73	34,67	20,44
19	1,44	1,93	40,68	17,53
20	5,27	6,03	38,38	20,04
21	3,64	4,12	41,02	25,88
22	0,22	0,3	59,3	53,7
23	1,44	2,02	51,8	37,7
24	0,24	0,87	60,3	55,05
25	1,44	1,83	34,33	38,38
26	0,96	1,44	50,8	41,36
27	5,08	10,45	44,3	26,6
28	0,87	0,58	64,87	55,05
29	0,3	1,73	38,38	23,15
30	1,16	1,93	33,98	32,57
31	1,16	2,02	72,65	40

¥ :operasyon öncesi

¥¥ :operasyondan bir yıl sonra

Kontrol grubunda 2 olgu fazla tartıydı. Çalışma grubunun operasyon öncesi değerlendirilmesinde ise bir olgu obez ve bir olgu fazla tartıdaydı. Bir yıl sonrasında ise bu sayı üç fazla tartı ve üç obez olgu şeklinde, artmış olarak saptandı (p=0,032). Fazla kilo veya obezite geliştiren olgulardaki ve ghrelin değerleri, karşılaştırmalı olarak Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Fazla tartı ve obezitesi olan olguların leptin ve ghrelin değerleri.

	Leptin¥ (ng/mL)	Leptin¥¥ (ng/mL)	Ghrelin¥ (pg/mL)	Ghrelin¥¥ (pg/mL)
Olgu 8	0,58	0,58	35,72	64,53
Olgu 10	1,16	2,59	84,48	28,91
Olgu 11	1,44	1,63	38,38	33,80
Olgu 16	5,27	5,94	42,03	48,89
Olgu 20	5,27	6,03	38,38	20,04
Olgu 27	5,08	10,45	44,3	26,6
Çalışma Grubu *	1,81±1,58	2,40±2,38	57,55±34,17	37,82±15,38
Kontrol Grubu *	0,85±0,70		44,20±14,27	

¥ :operasyon öncesi

¥¥ :operasyondan bir yıl sonra

* ortalama±SDS

Cinsiyetler arası leptin ve ghrelin seviyeleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda kızlarda leptin seviyesi erkeklerden yüksek saptandı (p=0,025).

Tablo 4.7. Kontrol grubu cinsiyetler arası leptin ve ghrelin seviyeleri.

	Leptin (ng/mL) Φ	Ghrelin (pg/mL) Φ
Kız	1,16 (0,1±2,49)	39,6 (24,5±73,7)
Erkek	0,22 (0,1±1,25)	41,6 (31±75)
P	0,025	0,98

Φ ortanca (Minimum±maksimum)

Operasyon öncesi leptin seviyesi kızlarda yüksek saptadık (p=0,01), operasyon sonrası leptin seviyelerinde cinsiyetler arası fark yoktu (p=0,07). Operasyon öncesindeki (p=0,07) ve bir yıl sonrasındaki (p=0,001) ghrelin seviyesi erkeklerde yüksek saptandı.

Tablo 4.8. Cinsiyetlere göre leptin ve ghrelinin operasyon öncesi ve bir yıl sonrası değerleri.

	Leptin¥ (ng/mL)	Leptin¥¥ (ng/mL)	Ghrelin¥ (pg/mL)	Ghrelin¥¥ (pg/mL)
Kız Φ	1.44 (0,3±6,13)	1,93 (0,24±6,8)	38,3 (16,2±101,8)	25,8 (13,4±49,2)
Erkek Φ	1,06 (0,2±5,27)	1,01 (0,22±10,45)	59,8 (35,7±162,9)	50,5 (26,6±73)

¥ :operasyon öncesi

¥¥ :operasyondan bir yıl sonra

Φ ortanca (Minimum±maksimum)

5. TARTIŞMA

Çocuklarda, üst hava yolu tıkanıklığının en sık nedenlerinden biri adenotonsiller hipertrofidir (124). Adenotonsiller hipertrofiye bağlı olarak, uyku kalitesinin bozulması, enfeksiyon sıklığının artması, iştahsızlık nedeniyle olguların büyüme ve gelişmelerinin etkilendiği düşünülmektedir. Bununla birlikte Yılmaz ve ark. adenotonsillektomi yapılan 32 çocukta büyüme geriliği prevalansını %3 olarak bildirmiştir (125). Ahlqvist-Rastad ve ark.'da üst hava yolu tıkanıklığı semptomları olan, 122 çocuğu içeren çalışmalarında, preoperatif olarak sadece bir hastanın ağırlığının düşük olduğu ve büyüme-gelişme geriliği prevalansının %1'den az olduğunu bildirmişlerdir (116). Üst hava yolu tıkanıklığı olan çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda da büyüme gelişme geriliği tartışmalı bir konudur (126-130). Bizim çalışmamızda da operasyon öncesi çalışma grubu ile kontrol grubu arasında boy, kilo ve BMI SDS'leri benzer olup, büyüme gelişme geriliği saptanmamıştır. Bar ve ark. adenotonsillektomi yapılan, OSAS'lu 13 çocuğu incelemişlerdir. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 18. ayda, boy ve kilo SDS'lerini karşılaştırdıklarında, ağırlık SDS'lerinde anlamlı artış, boy SDS'lerinde ise farklılık olmadığını bildirmişlerdir (119). Nieminen ve ark., 2-10 yaş (prepubertal) arasında, polisomnografik (PSG) olarak OSAS tanısı konan, 30 hasta ile 35 sağlıklı kontrol grubunu incelenmişlerdir. Otuz hastanın 19'una adenotonsillektomi uygulanmıştır. Olguların operasyon öncesi kilo, boy, BMI, vücut yağ oranı parametrelerinde fark yok iken, operasyon sonrası 6. ay kontrolünde, kilo, BMI, vücut yağ oranında anlamlı artış saptanmıştır (131). Araştırmacılar ağırlık artışını, üst hava yolu tıkanıklığının ortadan kaldırılması ile, gece uyku sırasında harcanan enerji tüketiminde azalmaya, iştah artışına bağlı olarak artan kalori alımına bağlamışlardır (125-131).

Kilo artışı bazı olgularda devam ederek fazla tartı ve obeziteye dönüşmektedir. Wijga ve ark. Hollanda'da astım insidansını belirlemek için yaptıkları çalışmada, 3963 çocuğu doğumdan itibaren takip etmişlerdir. Veriler olgular 8 yaşına gelince toplanmıştır. Adenoidektomi ve (adeno)tonsillektomi yapılan 1085 olgu minimum 1 maksimum 6 yıl takip edilmiştir. Bu grupta fazla tartı %17,1; obezite %4,7 olarak artmış, adeno/tonsiller hipertrofisi olmayan çocuklarda ise fazla tartı %11,9; obezite %1,9 bulunmuştur ($p=0,01$) (7).

Bizim çalışmamızda da operasyon sonrası birinci yılda boy ve kilo SDS'leri anlamlı artmasına karşın, BMI SDS'lerinde değişiklik saptanmadı. BMI SDS'lerinde fark bulunmaması, izlem süresinin yetersiz olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Adenoidektomi veya adenotonsillektomiye bağlı kilo artışının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Obstrüksiyonun ortadan kalkması ile, gece uykusu sırasında harcanan enerji tüketiminde azalma olması, iştah artışı ile kalori alımında artışa bağlansa da, bazı olgularda fazla tartı ve obezitenin gelişimini açıklamamaktadır.

Adenoidektomi veya adenotonsillektomi yapılan olgulardaki kilo alımını etkileyen durumlardan biri de IGF-1 ve IGFBP-3'deki artış olarak bildirilmektedir (131). Bar ve ark. OSAS saptadıkları 13 prepubertal hastanın, adenotonsillektomi sonrası serum IGF-I düzeylerinde preoperatif düzeylere göre anlamlı artış saptamışlardır. Serum IGFBP3 düzeylerinde ise fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu olgularda operasyon sonrası dönemde PSG ile yavaş dalga uykusu süresinde artış gösterilmiştir. Üst hava yolu tıkanıklığının uykusu paternini bozarak, büyüme hormonu salınımını ve büyüme hormonu/IGF-1 aksını bozduğu, tedavi sonrasında ise aksın düzelmesi ile IGF-1 artışı sağlandığı ileri sürülmüştür (119).

Bizim çalışmamızda da operasyon öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında benzer iken, operasyondan bir yıl sonra bu değerlerde artış saptandı.

Obez çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda IGF-1 düzeyi ve obezite arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (132-135). Buna neden olarak obezlerde artan insülinin hepatik yolla IGF-1 yapımını arttırdığı ileri sürülmüş olsa da, tam olarak nedeni açıklanamamıştır (135,136). Obezlerde iştah artışı ile IGF-1 ve ghrelin ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda IGF-1 artarken ghrelin seviyesinin azaldığı ve aralarında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (137,138). OSAS'lı olgularla yapılan değişik çalışmalarda ghrelin seviyeleri yüksek veya normal olarak bildirilmiştir (139-141).

Gümüşsoy ve ark. grade 3-4 adenoid hipertrofisi ve Brodsky Skorlamasında %50 ve üstü tonsil hipertrofisi olan 40 çocuğu çalışmaya almışlar, aile anketi ile horlama ve gece uykusu bozukluğunu sorgulamışlardır. Operasyon öncesi ve sonrası 6. ay kontrolünde olguların IGF-1, IGFBP-3 ve ghrelin seviyeleri ölçülmüştür. Olguların operasyon sonrası 6. ayda bakılan IGF-1, IGFBP-3 seviyeleri artarken ($p<0.001$),

ghrelin seviyesinde azalma saptanmıştır ($p<0,001$). IGF-1 ve IGFBP-3'deki artışı, obstrüksiyonun ortadan kalkması ile büyüme hormonu salınımındaki düzelmeye bağlamışlardır (142). Büyüme hormonu (BH) eksikliği olan ve rekombinant BH tedavisi alan erişkinlerde IGF-1'in yükselip ghrelinin düşmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (143).

Bizim çalışmamızda da ghrelin seviyesi, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri operasyon öncesi ve sağlıklı kontrol grubuyla benzerdi. Bir yıl sonraki kontrolde ise ghrelin düzeyi azalırken IGF-1 ve IGFBP-3'de artış bulundu. Ghrelin iştah arttıran ve büyüme hormonu salgılatan bir hormon olup, iştah ve IGF-1 artışı negatif feed back mekanizması ile ghrelinin salınımını etkilediğini düşündürmektedir.

Leptin, adipositlerden salgılanan besin alımı, enerji dengesi ve nöroendokrin fonksiyonlar üzerine etkili bir hormondur. Leptin eksikliği çok nadir olarak tanımlanan ve morbid obezite ile sonuçlanan bir durumdur. Bunun yanı sıra obezlerde yapılan çalışmalarda leptin yüksekliği tespit edilmiştir. Bu da reseptör düzeyinde direnci düşündürmektedir (144-146). Obez erişkinlerde, OSAS olan ve olmayanları karşılaştıran çalışmalarda, OSAS olan olguların leptin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OSAS durumu CPAP tedavisi ile kaldırıldıktan sonra leptin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. OSAS'lı erişkin hastalarda leptin yüksekliği ile beraber insülin direnci saptanmıştır (139,141,147,148).

Çocuklarda OSAS çalışmaları ise PSG uygulamalarının zorluğu, merkezlerde yeterli ekipmanın olmaması nedeniyle, az sayıdadır. Bu konuyla ilgili olarak Nakra ve ark. 7-19 yaş arası, metabolik sendromlu, 34 obez çocuğu incelemiştir. Olguların 25'inde OSAS saptanmıştır. OSAS olan çocuklarda leptin seviyeleri diğer metabolik sendromu olan çocuklara göre yüksek saptanmıştır. Onbir olguya, üç ay boyunca CPAP tedavisi verilmiş, leptin seviyelerinde düşme saptanmıştır. Bu üç aylık takip süresi sonunda olguların BMI Z skorları değişmemiştir (149). Aslan ve ark.'da obez olan 27 prepubertal OSAS olgusu ile OSAS olmayan 11 olguyu karşılaştırdıklarında iki grup arasında leptin ve ghrelin seviyelerinde farklılık saptamamışlardır (141).

Bizim çalışmamızda da operasyon öncesi adeno(tonsiller) hipertrofisi olan olguların leptin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,001$). Leptin seviyesi kızlarda, hem kontrol hem de çalışma grubunda yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçları bu yönden literatürle uyumaktadır (150-152). Diğer çalışmaların aksine, çalışmamızda insülin direnci saptanmamıştır. Birçok çalışmada,

obstrüksiyon ortadan kalktıktan sonra leptin düzeyinde düşme olduğu gösterilmiştir. Özellikle de obez ve OSAS'lı olan olgularda CPAP tedavisi sonrasında leptin düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda olguların 1.yıl kontrolünde, muayene ve aile anamnezi ile obstrüksiyon bulgularının devam etmediği saptandı. Olgularımızın obstrüksiyonu düzelmesine rağmen, preoperatif dönemde yüksek olan leptin seviyenin düşmediği, giderek arttığı gösterildi. Obstrüksiyon düzeldikten sonra da devam eden yüksek leptin seviyeleri, bu olgularda leptin direnci olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu literatürden farklı olarak çalışmamızın ilginç bir sonucudur. Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz verilerle adeno+/-tonsiller hipertrofi sonrası gelişebilecek olan kilo alımında leptin direncinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Olgularımızda obstrüksiyonun düzelmesine rağmen, leptin yüksekliğinin hala devam etmesinin nedeni açıklanamamıştır. Bu soruların netlik kazanması için, leptin seviyelerinin daha uzun süreli takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın negatif yönü olarak izlem süresi kısalığı, bu nedenle BMI SDS'lerin uzun süreli izlenmemiş olmasıdır. Bu hastaların en az 5 yıl izlenmesi ile bu konuda daha iyi sonuçlar alınabilecektir. Diğer bir negatif yönü ise operasyon öncesi ve sonrası obstrüksiyon durumunun objektif bir yöntem olan polisomnografi yerine, fizik muayene ve aile anamnezi ile değerlendirilmiş olmasıdır. Adeno±tonsiller hipertrofisi olan, adenoidektomi veya adenotonsillektomi yapılan daha çok sayıda hastanın, daha uzun süreli izlemleri ile obezite oluşan hastalarda, leptin direnci hakkında daha aydınlatıcı bilgiler ortaya çıkacaktır. Çalışmamız adenotonsillektomi sonrası leptin direncinin devam olabileceğini gösteren ilk çalışma olup, bu konuda yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

Adenoid/adenotonsiller hipertrofisi olan olgular sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hipertrofisi olan olgular operasyon sonrası birinci yılda tekrar çağırıldı. Tüm olguların boy, kilo değerleri ölçülerek BMI'leri hesaplandı. IGF-1, IGFBP-3, glukoz, insülin, ghrelin ve leptin seviyeleri değerlendirildi.

- 1- Operasyon öncesi çalışma ve kontrol grubu arasında boy, kilo, BMI (Z skor) değerlerinde fark yoktu.
- 2- Operasyon öncesi çalışma grubu ile kontrol grubunun IGF-1, IGFBP-3, insülin, glukoz ve ghrelin seviyelerinde fark saptanmadı.
- 3- Operasyon öncesi çalışma grubunun leptin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı.
- 4- Çalışma grubunun bir yıl sonraki kontrolünde boy, kilo SDS'lerinde artış saptanırken, BMI SDS'lerinde (Z skor) fark bulunmadı.
- 5- Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda insülin direnci yoktu.
- 6- Postoperatif birinci yılda IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinde artış, ghrelin düzeyinde ise azalma saptandı.
- 7- Birinci yıl kontrolünde leptin yüksekliğinin giderek arttığı gösterildi.

Sonuç olarak; adenoid veya adenotonsiller hipertrofisi olan olgularda büyüme gelişme normal bulundu. Operasyon sonrasında IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinde artma, ghrelin düzeyinde azalma saptandı. Uyku düzeni düzelmesi ile büyüme hormonu salınımının düzeldiğini ve bu bulguların düzelen büyüme hormonun etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Operasyon öncesinde leptin seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. OSAS'lı olgulardaki leptin yüksekliğinin, obstrüksiyonun ortadan kaldırılması ile normal seviyelere indiği birçok çalışmada bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak birinci yılın sonunda hastalarda obstrüksiyon bulguları olmamasına rağmen, leptin yüksekliği devam etmekteydi. Bu hastalarda leptin direnci olduğunu varsaymak için, hastaların uzun süreli takiplerinde leptin seviyeleri ölçülmelidir. Bizim olgularımızda operasyon sonrası birinci yılda BMI SDS'lerinde fark bulunmadı, daha uzun süreli takipler sonunda obez olan olgulardaki leptin yüksekliği, direnç olarak yorumlanabilir. Bunun için daha çok sayıda olgunun, daha uzun süreli takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ADENOİDEKTOMİ VEYA ADENOTONSİLLEKTOMİ SONRASI OBEZİTE GELİŞİMİNDE LEPTİN VE GHRELİNİN ROLÜ

Obezite çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sıklığı giderek artmaktadır. Adenoidektomi/adenotonsillektomi sonrasında kilo alımının ve obezite sıklığının arttığı bildirilmektedir. Operasyon sonrasında kilo artımı patogeneğinde rolü olabilecek IGF-1, IGFBP-3, insülin direnci, leptin ve ghrelin düzeyleri ve bunun kilo artışına etkisi araştırıldı.

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından, Şubat–Ağustos 2010 tarihleri arasında, adenoid/adenotonsiller hipertrofi nedeniyle opere edilen 2-10 yaş arası 38 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya klinik olarak obstrüksiyon bulguları mevcut olan, Brodsky sınıflamasına ve endoskopik bulgulara göre 3. ve 4. derece adenotonsiller hipertrofili çocuklar alındı.

Olguların operasyon öncesinde boy ve kilo değerleri ölçülerek, glukoz, insülin, IGF-1, IGF-BP3, ghrelin ve leptin seviyeleri için kan örnekler alındı. Olgular bir yıl sonrasında çağırılarak, boy ve kilo değerleri ve aynı parametreler tekrar çalışıldı.

Olgular kendi yaş grubuna uygun 28 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunun da boy, kilo ölçümleri alındı; glukoz, insülin, IGF-1, IGFBP-3, leptin ve ghrelin seviyeleri çalışıldı.

Operasyon öncesi çalışma ve kontrol grubu arasında boy, kilo, BMI değerlerinde fark yoktu. Çalışma grubunun bir yıl sonraki kontrolünde boy ($p=0,001$), kilo ($p=0,004$) SDS'lerinde artış saptanırken, BMI SDS'lerinde fark bulunmadı. Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda insülin direnci yoktu. Postoperatif birinci yılda IGF-1 ($p=0,01$), IGFBP-3 ($p=0,001$) düzeylerinde artış, ghrelin ($p<0,001$) düzeyinde ise azalma saptandı. Leptin düzeyi preoperatif dönemde kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,002$). Birinci yıl kontrolünde leptin yüksekliğinin giderek arttığı gösterildi ($p=0,036$).

Sonuç olarak; adenoid veya adenotonsiller hipertrofisi olan olgularda büyüme ve gelişme normal bulundu. Operasyon sonrasında IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinde artma ghrelin düzeyinde azalma saptandı. Uyku düzeni düzelmesi ile büyüme hormonu

salınımının düzeldiğini ve bu bulguların düzelen büyüme hormonun etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Operasyon öncesinde leptin seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. OSAS'lı olgulardaki leptin yüksekliğinin, obstrüksiyonun ortadan kaldırılması ile normal seviyelere indiği birçok çalışmada bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak birinci yılın sonunda hastalarda obstrüksiyon bulguları olmamasına rağmen, leptin yüksekliği devam etmekteydi. Bu hastalarda leptin direnci olduğunu varsaymak için, hastaların uzun süreli takiplerinde leptin seviyeleri ölçülmelidir. Bizim olgularımızda operasyon sonrası birinci yılda BMI SDS'lerinde fark bulunmadı, daha uzun süreli takipler sonunda obez olan olgulardaki leptin yüksekliği, direnç olarak yorumlanabilir. Bunun için daha çok sayıda olgunun, daha uzun süreli takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adenoidektomi, adenotonsillektomi, obezite, leptin, ghrelin.

8. ABSTRACT

THE ROLE OF LEPTIN AND GHRELIN IN DEVELOPMENT OF OBESITY AFTER ADENOIDECTOMY OR ADENOTONSILLECTOMY

Obesity is one of the most important health issues of this era; it is becoming more frequent. Frequency of weight gain and obesity is reported to be increased after adenoidectomy/adenotonsillectomy. IGF-1, IGFBP-3, insulin resistance, leptin and ghrelin are acknowledged as factors that might be contributing in the pathogenesis of weight gain following the surgeries. Here, their tissue levels and effect on weight gain were studied.

Aged between 2–10 years, 38 patients who were operated in Ear Nose Throat Department of our institution from February 2010 to August 2010 due to adenoid/adenotonsillar hypertrophy, were enrolled in the study. Patients having signs of obstruction and adenotonsillar hypertrophy of 3rd–4th degree endoscopically were eligible for the study.

We measured height and weight of each case and took blood samples to check their glucose, insulin, IGF-1, IGFBP-3, leptin and ghrelin levels prior to surgeries. We called them back at postoperative 1 year to repeat the same procedures. These parameters were compared with a control group of 28 healthy children of the same age.

There was no significant difference between study and control groups before surgery with respect to height, weight and BMI score. Insulin resistance was found in neither of the groups. In study group, SDS of height ($p=0,001$) and SDS of weight ($p=0,004$) were found to be increased while there was no change in SDS of BMI at postoperative 1 year. Levels of IGF-1 ($p=0,01$) and IGFBP-3 ($p=0,001$) were increased while ghrelin level ($p<0,001$) was decreased at postoperative 1 year. Preoperative leptin level was higher in the study group compared to control group ($p=0,002$). Leptin was found to be increased gradually at postoperative year 1 ($p=0,036$).

In conclusion, height and weight development was found to be normal in children with adenoid or adenotonsillar hypertrophy. Postoperatively, IGF-1 and IGFBP-3 were increased while ghrelin was decreased. This may be an outcome of regularized growth hormone release by virtue of a beneficial sleep activity.

Preoperative leptin levels were significantly higher in cases compared to healthy controls. Several studies have revealed leptin level returning to normal values among patients with OSAS, when obstruction was relieved. However in this study, leptin levels stayed high even though the cases showed no signs of obstruction at postoperative year 1. Leptin levels should be checked in these patients in long term periods in order to suggest leptin resistance. There was no difference in SDS of BMI pre and postoperatively among our patients. Persistent high levels of leptin might be attributed to its resistance among obese patients in the long term. Hence, we need more studies including more participants with longer follow-ups.

Key words: Adenoidectomy, adenotonsillectomy, obesity, leptin, ghrelin.

9. KAYNAKLAR

1. Raine JE, Donaldson MCD, Gregory JW, Savage MO. Practical Endocrinology and Diabetes in Children. Blackwell Science, United Kingdom 2001; 161-71.
2. Hintz RL. Management of disorders of size. In Brook CGD, Hindmarsh PC (eds): Clinical Pediatrics Endocrinology 4th ed. Blackwell Science, United Kingdom 2001; 124-40.
3. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional disorders In Sperling MA(eds): Pediatric Endocrinology 2nd ed. Saunders, Philadelphia 2002; 689-725.
4. Gueugnon C, Mougin F. Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: Effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits. European Journal of Applied Physiology 2011 September 11
5. Lusting RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 909-30.
6. Öztürk L, Ünal M. The Association of the Severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 538-40.
7. Wijga A, Scholtens S, Wieringa M, Kerkhof M. Adenotonsillectomy and the development of overweight. Pediatrics 2009; 123: 1095 -101.
8. Donohoue PA. Obesity. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. WB Saunders, Philadelphia 2004; 173-217.
9. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21(4): 500-6.
10. Tunçbilek E. Obezite genetik bir hastalık mıdır? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 101-8.
11. Kiess W, Galler A, Reich A, Muller G, Kapellen T, Deutscher J ve ark. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. Obes Rev 2001; 2: 29-36.
12. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS. The Prader-Willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. Medicine, Baltimore 1983; 62: 59-80.
13. Bauman ML, Hogan GR. Laurence- Moon- Biedl Syndrome. Report of two unrelated children less than 3 years of age. Am J Dis Child 1973; 126 (1): 119- 26.
14. Korugan Ü. Obezite bir hastalıktır. Obezite Çalışma Grubu Bülteni Mayıs 1999; 67-78.

15. Tüzün M. Obezite ve Tedavisi. İstanbul 1999; 1- 19.
16. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-54.
17. Dietz WH. Prevalence of obesity in children. In Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds): *Handbook of Obesity*. Marcel Dekker, New York 1998; 93-102.
18. Centers for disease control and prevention (CDC) Update: Prevalence of overweight among children, adolescents, and adults-United States, *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 198-202.
19. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1*. Nobel Tıp Kitapevi 1989; 378-82.
20. Lobstein T, Frelut M. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195- 200.
21. Tarım Ö. Pediatrik obeziteye genel bakış. *Güncel Pediatri Dergisi* 2006; 4: 1.
22. Kalkan S, Özcan T, Darcan Ş, Dizdancer C. İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevelansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. *Yedinci Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı Trabzon, 2002*; 161.
23. Sağlam H, Erokutan İ, Tarım Ö. Bursa il merkezinde 6-12 yaş grubu çocuklarında obezite prevelansı ve etkileyen faktörler. *Yedinci Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı Trabzon 2002*; 93.
24. Kocaoğlu B, Köksal O. Sosyo-Ekonomik Koşulların adolesanlarda büyüme, gelişme ve şişmanlık üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1985; 14: 25-37.
25. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002; 14: 61-5.
26. Toyran M, Özmert E, Yurdakok K. Television viewing and its effect on physical health of school-age children. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 194-203.
27. Cinaz P, Bideci A, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003; 1: 487-505.
28. Türkkahraman D, Bircan İ, Tosun O, Saka O. Prevalence and risk factors of obesity in school children in Antalya, Turkey. *Saudi Med J* 2006; 27(7): 1028-33.
29. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Siedel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med* 1997; 337: 869-73.

30. Durukan P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2001.
31. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: An introduction. Eur J Pediatr 2000; 159: 5-7.
32. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Eng J Med 1992; 327: 1350-5.
33. Dr.İsmet Öncü. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet ve Egzersizle İlişkisi Uzmanlık Tezi, Adana, 2009.
34. Günöz H. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite. Aktüel Tıp 2001; 6: 58-62.
35. Poskitt C. Obese from infancy. A- Revaluation. Pediatrics 1980; 2: 81-9.
36. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. Eur J Pediatr 2000; 159: 35-44.
37. Power C, Parsons T. Nutritional and other influences in childhood as predictors of adult obesity. Proc Nutr Soc 2000; 59: 267-72.
38. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1308-13.
39. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obezite. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul 2000; 83-97.
40. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ekşi A. Ben Hasta Değilim. Nobel Tıp Kitapevleri 1999; 441-50.
41. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM. Maternal perceptions of overweight preschool children. Pediatric 2000; 106: 1380- 6.
42. Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. Am J Epidemiol 2002; 156: 954-61.
43. Tosche AM, Koletzko B, Slikker W, HermannV, Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. Eur J Pediatr 2002; 156: 954-61.
44. Trowbridge FL, Sofka D, Holt K. Management of child and adolescent obesity: Study design and practitioner characteristics. Pediatrics 2002; 110: 205-9.
45. Gordon-Larsen P, Mullan K, Ward DS, Popkin BM. Acculturation and overweight-related behaviours among immigrants to the US: The national longitudinal study of adolescent health. Soc Sci Med 2003; 57: 2023-34.

46. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R. Büyüme, Gelişme ve Endokrin. Talat Cantez (Ed.), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul, 2003; 111-4.
47. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR ve ark. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. JAMA 2001; 285: 2461-7.
48. Grummer-Strawn LM, Mei Z. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Pediatrics 2004; 113: 81-6.
49. Von Kries R, Kolesko B, Sauerwald T. Does breast-feeding protect against childhood obesity? Adv Exp Med Biol 2000; 478: 29-39.
50. Bonuck KA, Kahn R. Prolonged bottle use and its association with iron deficiency anemia and overweight: A preliminary study. Clin Pediatr Philadelphia 2002; 41: 603-7.
51. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 893-907.
52. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 10-6.
53. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity. JAMA 1999; 282: 1561-7.
54. Goldberg JP, Foltz SC, Bourbeau J. Watching children watch food advertisements on TV. Preventive Medicine 2008; 46(2): 177-8.
55. Chaput JP. Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children. Can J Public Health 2011; 102(5): 369-74.
56. Shi Z, Short sleep duration and obesity among Australian children. BMC Public Health 2010; 15; 10: 609.
57. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In Lifshitz F(eds): Pediatric Endocrinology 4th ed Marcel Dekker, New York 2003; 823-58.
58. Dursun A, Özyayın E, Coşkun T. Enerji Homeostazı. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 482-91.

59. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 402: 656-60.
60. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF. Leptin – independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nat Med* 1998; 4: 1152-6.
61. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LR. Human Leptin: From an Adipocyte Hormone to an Endocrine Mediator. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 293-311.
62. Arora S. Leptin and its metabolic interactions- an update. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(11): 973-93.
63. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of The Royal Society* 1953; 140: 578-92.
64. Hervey GR. The effect of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958; 145: 336-52.
65. Hausberger FX. Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. *Anatomical Record* 1959; 130: 313-6.
66. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
67. Flier JS, Flier EM. Obesity and the hypothalamus novel peptides for new pathways. *Celi* 1998; 92: 437-40.
68. Tartaglia LA, Dembski M, Weng W, Deng N, Culpepper J, Devos R. Identification and expression cloning of a leptin receptor Ob-R. *Celi* 1995; 83: 1263-71.
69. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-5.
70. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide-Y messenger RNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 733-5.
71. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231-5.

72. Baumann H, Morella KK, White DW. THA full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8374-8.
73. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG Jr & Schwartz MW. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature* 2001; 413: 794-5.
74. Auwerx J, Steals B. Leptin. *The Lancet* 1998; 351: 737-42.
75. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: Clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(11): 4140-7.
76. Mouer N, O'brien P, Nair KS. Distruption of the relationship between fat contend and leptin levels with aginig in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 9331-41.
77. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J. Effects of gender body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *JCEM* 1996; 81: 3424-7.
78. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T. Effects of the obese gene product on body weight regulation in (Ob/Ob) mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
79. Strobel A, Issad T, Camoin LA. Leptin missense mutation associated with severe hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-5.
80. Farooqi S, Wangenstein T, Collins S, Kimber W. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England Journal of Medicine* 2007; 18: 237-47.
81. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabete* 1996; 45(12): 168-9.
82. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52(5): 465-77.
83. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 911-9.

84. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46(1): 3-10.
85. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998; 21(2): 310-4.
86. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis, Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
87. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A growing problem? *Journal of Hepatology* 2007; 46(6): 1133-42.
88. Anne B, Michael RL. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 686-93.
89. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464-9.
90. Date Y, Kojima M, Hosoda H. Ghrelin, a novel growth hormone- releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology* 2000; 141: 4255-61.
91. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 70: 82-92.
92. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and body energy homeostasis. *Rev Endocrine Metob Dis* 2002; 3: 325-38.
93. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004; 25: 27-68.
94. Lazarczyk MA, Grzela T. Ghrelin: Recently discovered gut-brain peptid. *International Journal of Moleculer Medicine* 2003; 12: 279-87.
95. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin /motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54-61.
96. Wren AM, Small CJ, Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.

97. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-11.
98. Yis U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196-201.
99. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo SR. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-9.
100. Soares JB, Mori AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255–70.
101. Bellone S, Rapa A, Vivenza D. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 13-5.
102. Barazoni R, Zanetti M, Stebel M. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003; 124: 1188-92.
103. Arora S. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. *Neuropeptides* 2006; 40: 375–401.
104. Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 653-60.
105. McLaughlin T, Abasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cumming DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1630–5.
106. Jeanine A, Allison D, Eleanine W. Obesity Solutions: Report of a meeting. *Nutrition Reviews* 1997; 55-5.
107. The International Live Science Institute. Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences- prevention and treatment. *Europe Report Series* 2000; 4-22.
108. Kornblut AD. The Pharynx: Non- neoplastic disease of the tonsils and adenoids. *Otolaryngology Head and Neck* 3rd ed WB Saunders Company, Philadelphia 1991; 3: 2129–47.
109. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology* 2nd ed Lippincott- Raven Press, New York 1998; (1): 1221-35.

110. Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis anatomical considerations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1999; 49: 133-5.
111. Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballou M. Are thymus-derived lymphocytes (T cells) defective in the nasopharyngeal and palatine tonsils of children? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 693-700.
112. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp 2005; 13-132.
113. Alan D, Kornblut A. Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company 1991; 3: 2129-47.
114. Hasanoğlu E, Ersöz D. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Temel Pediatri* 2009; 658-9.
115. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335 (8684): 249-53.
116. Ahlqvist-Rastad J, Hulcrantz E, Melander H, Svanholm H. Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 24(1): 55-61.
117. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994; 125(4): 556-62.
118. Soultan Z, Wadowski S, Rao M, Kravath RE. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(1): 33-7.
119. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999; 135(1): 76-80.
120. Ersoy B, Yüçetürk AV, Taneli F, Urk V, Uyanik BS. Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(9): 1175-81.
121. Roemmich JN, Barkley JE, D'Andrea L. Increases in overweight after adenotonsillectomy in overweight children with obstructive sleep-disordered breathing are associated with decreases in motor activity and hyperactivity. *Pediatrics* 2006; 117-20.

122. Jeyakumar A, Fettman N. A systemic review of adenotonsillectomy as a risk factor for childhood obesity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(2): 154-8.
123. Levers-Landis CE, Redline S. Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(5): 436-41.
124. Greenfeld M, Tauman R, Derowe A, Sivan Y. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2003; 67: 1055-60.
125. Yılmaz MD, Hoşal AS, Oğuz H, Yordam N, Kaya S. The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on serum IGF-I and IGFBP3 levels in children. *Laryngoscope* 2002; 112: 922-5.
126. Bonuck KA, Freeman K, Henderson J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2009; 94: 83-91.
127. Kiris M, Muderris T, Celebi S, Cankaya H, Bercin S. Changes in serum IGF-1 and IGFBP-3 levels and growth in children following adenoidectomy, tonsillectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 528-31.
128. Aydogan M, Toprak D, Hatun S, Yüksel A, Gokalp AS. The effect of recurrent tonsillitis and adenotonsillectomy on growth in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1737-42.
129. Kang JM, Auo HJ, Yoo YH, Cho JH, Kim BG. Changes in serum levels of IGF-1 and in growth following adenotonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1065-9.
130. Selimoğlu E, Selimoğlu MA, Orbak Z. Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy? *J Int Med Res* 2003; 31: 84-7.
131. Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002; 109: 55-8.
132. Bideci A, Cinaz P, Hasanoglu A, Elbeg S. Serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 295-9.

133. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim S ve ark. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(5): 355-9.
134. Savastano S, Di Somma C, Belfiore A, Guida B, Orio F Jr, Rota F ve ark. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 536-43.
135. Falorni A, Bini V, Cabiati G, Papi F, Arzano S, Celi F ve ark. Serum levels of type I procollagen C-terminal propeptide, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF binding protein-3 in obese children and adolescents: relationship to gender, pubertal development, growth, insulin, and nutritional status. *Metabolism* 1997; 46: 862-71.
136. Ekström K, Carlsson-Skwirut C, Ritzén EM, Bang P. Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 cotreatment versus Insulin-Like Growth Factor-I alone in two brothers with growth hormone insensitivity syndrome: effects on insulin sensitivity, body composition and linear growth. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(5): 355-66.
137. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J ve ark. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 13-5.
138. Cinaz P, Yeşikkaya E, Kaya A. Plasma ghrelin, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in obese children. *J Ist Faculty Med* 2009; 72: 47-51.
139. Ulukavak ÇT, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005; 72: 395–401.
140. Ursavaş A, Ilcol Y, Nalcı N, Karadağ M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Ann Thorac Med* 2010; 5(3): 161–5.
141. Aslan A, Geyik E. Obstrüktif uyku apneli çocuklarda leptin, ghrelin ve oreksin düzeylerinin araştırılması. *Türk Toraks Derneği* 2010.
142. Gümüşsoy M, Atmaca S, Bilgici B, Ünal R. Changes in IGFI, IGFBP-3 and ghrelin levels after adenotonsillectomy in children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1653-6.

143. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5193-8.
144. Halas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1997; 94(16): 8878-83.
145. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y ve ark. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995; 1(11): 1155-61.
146. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity 2006; 14 (5): 254-8.
147. Zirlik S, Hauck T, Fuchs FS, Neurath MF, Konturek PC, Harsch IA. Leptin, obestatin and apelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Med Sci Monit* Feb 2011; 17(3): 159-64.
148. Sanner BM, Kollhosser P. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2004; 23: 601-4.
149. Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, Caprio S, Bazzy-Asaad B. Sleep-disordered breathing in children with metabolic syndrome: the role of leptin and sympathetic nervous system activity and the effect of continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2008; 122: 634-44.
150. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res* 1997;42(4): 484-8.
151. Fulda S, Linseisen J, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Pollmächer T. Leptin plasma levels in the general population: influence of age, gender, body weight and medical history. *Protein Pept Lett* 2010; 17(11): 1436-40.
152. Jmal A, Bouyahya O, Ayadi I, Occhi H, Feki M, Kaabachi N ve ark. Serum leptin concentration in Tunisian non obese children. *Ann Biol Clin* 2010; 68(3): 311-5.