

# Geri Çekildi: Sendromik Obez Olgularımızın Klinik Olarak Değerlendirilmesi

## Retracted: Clinical Evaluation of Our Syndromic Obese Children

Pınar KOCAAY, Derya TEPE

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Obezite; Türkiye’de ve dünyada, sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu. Sendromik obezite, obezitenin nadir ancak önemli bir nedenidir. Çalışmada amaç; obez olguların poliklinik değerlendirilmesinde hangi hikaye ve fizik muayene bulguları ile sendromik obeziteden şüphelenmeli sorusuyla ilgili olarak, böylece bu olgulara erken tanı konularak hayatı tehdit edebilecek ek anomalilerin erken fark edilmesi ve tedavisi sağlanacaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Ocak 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında başvurmuş ve bu yıllarda takip edilmekte olan 18 yaş altı 17 sendromik obez olgu dahil edilmiştir. Olguların fizik muayene ve antropometrik değerlendirmeleri, laboratuvar bulguları, görme ve işitme muayeneleri, renal ve hepatobiliyer görüntülemeleri, ekokardiyografik değerlendirmeleri, psikiyatrik değerlendirmeleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve mevcut genetik sonuçları dosyaları taranarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 17 olgu dahil edildi. Bu olguların dokuzunu kız, sekizi erkekti. Olguların en erken tanı yaşı 2 yaş; en geç tanı yaşı 12 yaş 6 aydı. Dört olgu Prader-Willi sendromu, üç olgu Bardet Biedel sendromu, altı olgu Alström sendromu, dört olgu psödohipoparatiroidi Tip1 A tanındı. Başvuru şikayeti 13 olguda kilo fazlalığı, aşırı yeme isteğiydi. Ancak psödohipoparatiroidi nedeniyle başvuru için olguların başvuru şikayeti hipokalsemiye bağlı semptomlar iken, bir olgunun boy kısalığıydı.

**Sonuç:** Olgularımızda en erken tanı yaşları ile birlikte çocuk poliklinik muayenelerinde fizik muayene ve anamnez alınmasının daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermiştir. Ayrıca olguların son poliklinik muayeneleri obezitenin önlenmesi ve takibinde beklenen başarının sağlanmadığını göstermiştir. Ailelerin bu konuda daha fazla eğitim almaları ve tedavide daha aktif rol almaları hastaları artan obezite derecesinden ve ek komplikasyonlardan koruyacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Genetik, Obezite

### ABSTRACT

**Objective:** Obesity is an important public health problem growing increasingly in Turkey and in the world. Syndromic obesity is a rare but an important cause of obesity. Aim of the study is bringing to mind the question of which history and physical examination findings should be suspected in outpatient evaluation of syndromic obese cases. Thus, early diagnosis and treatment of additional life-threatening anomalies will be provided in these cases.

**Material and Methods:** In this study, 17 syndromic obese patients under the age of 18 who applied to Ankara City Hospital Pediatric Endocrinology outpatient clinic between January 2019 and January 2021 were included. Physical examination and anthropometric evaluations of the cases, laboratory findings, visual and hearing examinations, renal

**Çatışma / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Etilik Kurul / Ethics Committee Approval:** Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarih ve E2-21-2021/153 numaralı ile onay alınmıştır.

**Yazarın katkısı / Contribution of the Authors:** **KOCAAY P:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/organizasyon, metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatürün taranmasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **TEPE D:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

**Atf yazım şekli / How to cite:** Kocaay P, Tepe D. Sendromik Obez Olgularımızın Klinik Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:531-537.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Pınar KOCAAY**  
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,  
Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: pinarbozdemir@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received : 30.04.2021  
Kabul tarihi / Accepted : 14.07.2021  
Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021  
Online published  
DOI: 10.12956/tchd.929957



açlık glukozu, hiperinsülinemisi ve ciddi insülin direnci olan ve fizik muayenesinde yaygın akantozu olan hastalara Oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. ADA 2014 prediyabet ve diyabet tanı kriterlerine göre kriterleri karşılayan hastalara bozulmuş açlık glukozu (BAG); bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya Tip 2 DM tanısı koyuldu. Açlık glukozu 100-126 mg/dl olan ve oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz seviyesi <140 mg/dl bulunan hastalara BAG tanısı koyuldu. Standard doz oral glukoz yüklemesi sonrası bakılan 2. saat glukoz seviyesi >140 mg/dl ile < 200 mg/dl olan hastalara BGT tanısı koyuldu. Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan zayıflama ile birlikte rastgele plazma glukoz değeri >200 mg/dl, açlık plazma glukoz değeri >126 mg/dl veya OGTT 120. dk plazma glukoz düzeyi >200 mg/dl olan hastalara da Tip 2 DM tanısı koyuldu. Hastane laboratuvarımızda kullanılan ALT kitlerinin referans seviyelerine göre, kadınlarda > 22 U/L ve erkeklerde > 25 U/L ALT seviyeleri, yüksek karaciğer enzimleri olarak kabul edildi (6).

Hepatobilier ultrasonografi ile karaciğer yağlanması derecelendirildi: Derece 0: Normal parankimal karaciğer ekojenitesi; Derece I: Damar duvarlarında bulanıklık olmadan artan karaciğer ekojenitesi. Derece II: Damar duvarlarında bulanıklık ile artan karaciğer ekojenitesi. Derece III: Karaciğer ve diyafram arasındaki normal kontrastın kaybolmasına yol açan artan karaciğer ekojenitesi.

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarih ve E2-2021/153 numaralı ile onay alınmıştır.

### Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 21.0 IBM SAS) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler, ortalamalar, standart sapma (SS) olarak verilmiştir. Normal dağılıma sahip veriler  $\bar{X} \pm SS$  şeklinde gösterilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 17 olgu dahil edildi. Olguların büyük kısmında başvuru şikayeti kilo fazlalığı ve enerji yeme isteğiydi (%76.4). Ancak Psödohipoparatiroidizm (PHIP Tip 1A) tanısı alan olgulardan üçü hipokalsemi, güçsüz ellerde kasılma, biri ise boy kısalığı nedeni ile polidipsiye başvuru olmuştu.

Olguların en erken tanısı 2 yaş (Prader Willi Sendromu(PWS)), en geç tanı yaşı 12 yaş (Fardet Biedel Sendromu (BB))'di. Ortalama tanı yaşı  $7.07 \pm 3.09$ 'du. Olguların dokuzu kız, sekizi erkekti.

Dört olgu PWS, üç olgu BB, altı olgu Alström Sendromu(AS) ve dört olgu PHP Tip 1 A tanısı aldı.

Fizik muayenede BB'li üç olgunun polidaktilisi mevcuttu. PHP Tip 1A düşünülen olgularda 4. metakarpta kısalık ve yuvarlak yüz, PWS'li olgularda dar yüz, badem şeklinde gözler, küçük ağız, ince üst dudaklar, küçük dar eller, AS'li olgularda yuvarlak yüz yapısı ve derin yerleşimli gözler dikkat çeken özelliklerdi.

Puberte muayenesinde BB'li iki olgu ve PWS'li iki olguda inmemiş testis, BB'li bir olguda mikropenis tespit edildi.

Göz değerlendirmesinde, AS'li iki olguda tam görme kaybı, diğer olgularda çeşitli derecede görme kaybı, BB'li kardeş iki olguda retinitis pigmentosa, bir olguda görme bozukluğu tespit edildi.

Renal ultrasonografi ilk başvurularının 10 olgulara yapıldı. BB'li iki kardeş olguda polikistik böbrek neflü saptandı. AS'li bir olguda ise artmış böbrek parankim ölçümü (Grade 1) tespit edildi.

Tüm olgulara yapılan hepatobilier ultrasonografide değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit edildi. Bir olguda ise mikronodüler siroz mevcuttu.

Tüm olgulara her sendromla hem de sendromlara eşlik edebilecek ek anomali açısından kardiyak ultrasonografi yapıldı. AS'li bir olguda sol ventrikül hipertrofi ve minimal mitral yetmezlik, bir olguda ise dilate kardiyopati tanısı saptandı.

Yapılan kardiyak ultrasonografide BB'li iki olgu da mental retardasyon ve bir olguda otizm mevcuttu. PWS'li bir olgu orta mental retardasyon (MR), diğer olgular hafif MR'di. Ek olarak olgularda obsesif kompulsif bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk gibi davranış problemleri vardı. AS'li olguların MR'si yoktu, ancak tüm olgular özel eğitim alıyordu. PHP Tip1 A tanısı konulan olguların hafif MR idi.

PWS tüm olguların tanısı genetik çalışma ile doğrulandı. BB'li olguların bir kısmının genetik sonuçlarına ulaşamadı. Bir kısmının ise çalışmaları halen devam etmektedir.

Olguların özellikleri ve eşlik eden ek hastalıklar tablo 1'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Çocuklarda en sık obezite nedeni fazla enerji alımıdır. Nadir ancak dışlanması gereken diğer önemli sebepler; endokrin hastalıklar ve genetik sendromlardır. 2007 yılında 1405 çocuk hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada yalnızca 13 olguda (<%1) endokrin ve genetik hastalıklar saptanmıştır (3). Bu çalışmada da 2 yıllık süre boyunca sadece 17 sendromik olguya ulaşılmıştır.

Sendromik obez olgularda geç tanı konulması önemli bir sorundur. PWS'li olgularda yenidoğan döneminde zayıf emme ve hipotoni nedeniyle tanı konulabilecekken, çalışmamızda 2 yaşından önce tanı konulan PWS hastası yoktu. BB'li üç olgunun polidaktilisi olmasına rağmen üç olguda çok geç tanı almıştı. Bu durum doktor kontrollerinde ayrıntılı hikaye alınmaması ve fizik muayene yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir.

PWS çocukluk çağında en sık görülen obezite sendromudur. Sıklığı 1:10000-1:15000 arasındadır (7,8). Bu sendrom 15q11.2- q12 paternal segmentte delesyon veya kromozomal kayıp nedeniyle oluşur (9). Delesyonlar vakaların %70-80'inde saptanabilir. Bu çalışmada dört olguda genetik çalışma ile delesyon saptanıp PWS tanısı aldı. Olgular yenidoğan

**Tablo 1:** Sendromik obez olguların klinik bulguları.

|    | Tanı yaşı       | *C | Yaş              | Kilo | Boy   | †VKI % | Göz   | Ultrasonografi bulguları                                | Ek bulgu   | Tedavi  | Tanı |
|----|-----------------|----|------------------|------|-------|--------|---|---|--|---|------|
| 1  | 4 <sup>6</sup>  | E  | 9 <sup>11</sup>  | 102  | 158   | 206    | ±RP   | §G2   HS<br>-VUR  | Tip 2 <sup>†</sup> DM<br>İnmemiş testis<br>Polidaktili                 | Metformin<br>TH                                 | #BB  |
| 2  | 12 <sup>6</sup> | E  | 15 <sup>3</sup>  | 128  | 167   | 223    | RP  | G2 HS VUR   | Tip 2 DM<br>°HT<br>MR<br>İnmemiş testis<br>Polidaktili                 | Metformin<br>ACE inh.                           | BB   |
| 3  | 9 <sup>3</sup>  | E  | 14 <sup>8</sup>  | 83   | 156   | 165    | Gece körlüğü                                      | G1-2 HS   | Tip 2 DM<br>Dislipidemi<br>Orta dereceli hipertansiyon                 | Metformin                                       | BB   |
| 4  | 4 <sup>7</sup>  | E  | 7 <sup>4</sup>   | 30   | 113.7 | 147    | %50 görme kaybı                                   | G2 HS   | İnmemiş testis<br>İşitme kaybı<br>Enile                                | Metformin                                       | ±AS  |
| 5  | 11 <sup>1</sup> | K  | 17               | 62   | 153   | 138    | %100 görme kaybı                                  | G2 HS   | Sol ventrikül hipertrofisi<br>Kalp yetmezlik<br>Tip 2 DM<br>proteinüri | İnsülin<br>Metformin<br>ACE inh.<br>Gemfibrozil | AS   |
| 6  | 7 <sup>11</sup> | K  | 13 <sup>10</sup> | 68   | 152.4 | 157    | %100 görme kaybı                                  | G2 HS   | HT<br>Tip 2 DM<br>proteinüri   | Metformin<br>ACE inh.<br>Statin                 | AS   |
| 7  | 9               | K  | 10               | 55   | 132   | 191    | Fotofobi<br>%70 görme kaybı                       | G2 HS   | HT<br>Tip 2 DM<br>Dislipidemi<br>Atriyal septal defekt                 | Metformin<br>Amilodipin<br>TH                   | AS   |
| 8  | 5 <sup>1</sup>  | E  | 5 <sup>1</sup>   | 46   | 121.5 | 190    | %70 görme kaybı                                   | G2 HS   | Dilate KMP<br>Dislipidemi<br>MR<br>İşitme kaybı                        | Metformin<br>TH                                 | AS   |
| 9  | 5 <sup>5</sup>  | K  | 16 <sup>7</sup>  | 64.2 | 154   | 154    | Atipik pigmenter<br>retinopati<br>%50 görme kaybı | Mikro-nodüler<br>Siroz<br>Artmış böbrek<br>ekosu<br>G 1 | Tip 2 DM<br>Dislipidemi<br>HT  | İnsülin<br>Statin<br>ACE inh                    | AS   |
| 10 | 2 <sup>5</sup>  | K  | 9                | 48   | 121.5 | 157    | N   | G1 HS   | MR<br>Davranış problemleri<br>Aşırı sinirlilik                         | Metilfenidat<br>†GH<br>TH                       | ±PWS |
| 11 | 2               | E  | 4 <sup>8</sup>   | 48   | 124   | 192    | N   | G2 HS   | Davranış problemi<br>°OKB, aşırı sinir<br>İnmemiş testis               | Metilfenidat<br>Antipsikotik                    | PWS  |
| 12 | 3               | K  | 4 <sup>8</sup>   | 48   | 148.3 | 206    | N   | G2 HS   | Davranış problemi<br>Aşırı sinirlilik                                  | GH<br>TH  | PWS  |
| 13 | 6 <sup>3</sup>  | E  | 8 <sup>8</sup>   | 33   | 125   | 130    | -N  | G1-2 HS   | Hafif MR<br>Davranış problemleri<br>Aşırı sinirlilik<br>İnmemiş testis | Metilfenidat<br>Antipsikotik<br>LT4             | PWS  |

|    | Tanı yaşı       | *C | Yaş             | Kilo | Boy | †VKI % | Göz | Ultrasonografi bulguları | Ek bulgu   | Tedavi     | Tanı       |
|----|-----------------|----|-----------------|------|-----|--------|-----|--------------------------|------------|------------|------------|
| 14 | 6 <sup>4</sup>  | K  | 17              | 76   | 145 | 165    | N   | G1-2 HS                  | MR<br>#THR | Calcitriol | YPHP<br>1A |
| 15 | 10 <sup>9</sup> | K  | 12 <sup>6</sup> | 56   | 145 | 135    | N   | G2 HS                    | MR         | Calcitriol | PHP<br>1A  |
| 16 | 11 <sup>6</sup> | K  | 14 <sup>9</sup> | 78   | 143 | 178    | N   | G2 HS                    | MR<br>THR  | Calcitriol | PHP<br>1A  |
| 17 | 8               | E  | 9 <sup>5</sup>  | 39   | 120 | 156    | N   | G1-2 HS                  | MR         | Calcitriol | PHP<br>1A  |

\*C: cinsiyet, † VKI: vücut kitle indeksi, \*RP: Retinitis Pigmentoza, § G: grade, †HS: hepatosteatoz, †DM: Diabetes Mellitus, \*\* MR: mental retardasyon, †GH: growth hormon, →VUR: veziköüretal reflü, \*\*BB: Bardet Biedel sendromu, †N: nöroloji, †H: hipertansiyon, \*PWS: Prader Willi Sendromu, †AS :Alström Sendromu, †YPHP1A: Albright Herediter Osteodistrofisi, †OKB: obsesif kompulsif bozukluk, †THR: tiroid hormon direnci

döneminde zayıf emme, hipotoni, gelişme geriliği şikayeti ile başvururken, genellikle bir yaşından sonra ise aşırı iştah, boy kısalığı, davranış problemleri, psikiyatrik hastalık ile gelirler. Bu çalışmadaki 4 olguda da yenidoğan döneminde hipotoni ve zayıf emme vardı. Fizik muayenede; dar yüz, badem şeklinde gözler, küçük ağız, ince üst dudaklar, küçük dar eller, kısa geniş ayaklar genital hipoplazi dikkat çeken bulgulardır. Tüm olgularda da tipik yüz bulguları mevcuttu. Davranış problemleri bu sendromda hayatı ciddi etkileyen bir durumdur. Dört olguda da davranış problemleri mevcuttu ve psikiyatrik ilaç kullanmalarına rağmen tam düzelme sağlanamamıştı. Literatürde bu konuda tedavi yöntemleri önerilmektedir. Örneğin oksitosinin yememe davranışı, sosyal ilişki, emosyonel aktivite üzerinde pozitif etkisi olduğunu savunan bir çalışmada 24 PWS'li olguya oksitosin verildi ve oksitosin verilmiş ve fayda gördüğü iddia edilmiştir. Bu söylemin geçerli ve tüm hastalara uygulanabilirliği için daha fazla çalışma yapılmalıdır (10). Bu sendromda hipogonadizm, büyüme hormonu disfonksiyonu, hipoadrenalizm, adrenal yetmezlik gibi birçok endokrin hastalık eşlik eder. 34 PWS'li olguya yapılan bir çalışmada 22 hafta boyunca verilen büyüme hormonunu tedavisinin boy, vücut kompozisyonu, motor ve kognitif durumu iyileştirdiği bulunmuştur (11). Yine büyüme hormonunun erişkin dönemde katkıları konusunda da yapılmış birçok çalışma mevcuttur (12,13). Çalışmada iki olguya büyüme hormonu tedavisi uygulanmıştı, diğer olguların izlemi sürmektedir. Çalışmadaki erkek PWS'li olgu inmemeş testis nedeniyle opere edilmiş, izleminde üç olguya hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon tedavisi uygulanmıştı. Adrenal yetmezlik takip sırasında hidrokortizonla gelememişti.

Yapılan bir çalışmada yenidoğandan önce tanı konulan PWS'li olgularda obezitenin ortaya çıkma yaşı 10 yaş, 1-3 yaşında tanı konulan olgularda obezitenin ortaya çıkma yaşı 6 yaş, 3 yaşından sonra tanı konulan olgularda ise obezitenin ortaya çıkma yaşı 4 yaş olarak saptanmıştır (13). Literatürden farklı olarak bu çalışmada erken tanı konulan olgularda obezite derecesi daha yüksek olarak saptandı. Bu durum olguların mental gerilikleri nedeniyle beslenme önerilerine uymamaları ve ailelerin eşlik

eden hastaların beslenme tedavisini gözardı etmeleri ile açıklanabilir. Olguların rutin kontrolleri sırasında diyetisyenle görüşülmesi beslenme eğitiminin sürekli olması motivasyon ve uyum açısından önemli katkı sağlayacaktır.

Fansa'da yapılan bir çalışmada 104 PWS'li olgunun en sık ölüm sebebinin sanırım problemi olduğu bildirilmiştir (%54) (14). Özellikle büyüme hormonu tedavisi alan olgulara yinelenen görüş hastalıkları muayenesi düzenli olarak yapılmalıdır. Çalışmada büyüme hormonu tedavisi alan PWS'li her iki olgu açısından yakın takip edilmektedir.

BB sendromu otozomal resesif geçiş gösterir. Genel olarak sıklığı 1/100.000 iken; özellikle bizim ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülür. Bu çalışmada BB sendromlu üç olgu vardı. İki olgu kardeşti ve anne babası 1. derece kuzen evliliği yapmıştı.

Hastaların doğum kilosu genellikle normaldir, fakat hayatın ilk yılından sonra hızlı kilo alımı başlar. BB'de obezitenin mekanizması tam olarak anlayamamakla birlikte hem santral (leptinin anorektik yolağı aktive edici etkisine direnç) hemde periferik (adipogenez artışı) nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (15). BB sendromlu üç olgunun da doğum kilosu normaldi, ancak her üçü de ilk dekatta morbid obez olmuştu.

Ekstremitte anomalileri bu sendromun temel özelliklerinden biridir ve tanı koymada en önemli ipuçlarından biridir. En yaygın şekli; her iki el ve ayakta polidaktili ve brakidaktilidir (15). Tüm olgularda bu durum mevcuttu ve yaşamın ilk beş yılı içinde üç olgu da opere olmuştu.

Retinal distrofi sendromun diğer bir özelliğidir. Hastalarda %100 oranında görülür. Klasik şekli, retinitis pigmentozadır. Retinal disfonksiyonun ilk işareti gece körlüğüdür. Ayrıca, optik atrofi, iris kolobomu, bilateral aniridi, katarakt, miyopi ve eksternal oftalmoplejiye de rastlanmıştır (15). Literatürle uyumlu olarak her üç olguda göz muayenesi sonucunda retinitis pigmentoza saptanırken; bir olguda gece körlüğü mevcuttu.



Mental retardasyon bu sendromda görülen diğer önemli özelliğdir ve olgularda %80-90 oranında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada IQ puanı 79'un altında olan hasta oranı %44 olarak bulunmuştur (15). Bu çalışmada kardeş olan iki olgu mental retardeydi. Diğer olguda ise otizm vardı. Otizm ise literatürde de belirtildiği gibi BB'li olgularda nadir görülen bir durumdur (16).

BB'li olgularda genital anomaliler erkek çocuklarda kızlardan daha sık rapor edilmektedir. Bu çalışmada iki olgu inmemiş testis nedeniyle opere olmuştu ve diğer olguda ise mikropenis mevcuttu.

BB sendromlu olgularda renal bulgular genellikle siliktir, ancak radyolojik olarak yapısal defekt genel olarak vardır. Poliüri çocukluk çağıında en erken saptanan semptomdur. Kistik böbrek displazisi, üretral stenoz, hidronefroz, vezikoüretral reflü, vezikovaginal fistül ve üretral sinüs görülebilir. Kronik böbrek yetmezliği bu grup hasta için en sık ölüm nedenidir. Yapılan postmortem 57 olgulu bir çalışmada renal yapısal anomali %46 oranında saptanırken; sadece %5 hastada fonksiyonel yetersizlik tespit edilmiştir (15). Yine Türkiye'den yapılmış 23 BB'li olgunun incelendiği başka bir çalışmada tüm hastalarda renal anomali saptanmıştır (17). Literatüre benzer şekilde bu çalışmadaki iki olguda da vezikoüretral reflü vardı.

BB'de en önemli morbidite nedeni şişmanlığa bağlı Tip 2 Diyabetes Mellitus(DM), hipertansiyon ve hiperkolesterolemidir. Her 3 olguda da ciddi insülin direnci ve Tip 2 DM olmasının sebebiyle oral antidiyabetik başlanmıştı. Bir olguda hipertansiyon nedeniyle enapril kullanıyordu.

BB'li 15 çocuğun aileleri ile yapılmış bir çalışmada; ne görülen bozuklukların aile hayatını nasıl etkilediği, günlük zorluklarla karşılaştıklarında yeterli destek alan ebeveynlerin yetersizliği vurgulanmaktadır (18). Ancak bu durum genelde ülkemizdeki ailelerimizde gözardı edilmektedir.

AS, ALMS1 geninde mutasyon sonucu oluşan erken başlangıçlı obezite, görme kaybı, işitme kaybı, Tip 2 Diyabetes Mellitus, hipotiroidi gibi endokrin ve metabolik hastalıklara sebep olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda sık görülür. Bu çalışmada altı olgu AS tanısı aldı. Dört olguda görme kaybı vardı, olguların ikisi kardeş olgularıdır. Fiziksel bulgularının her olguda farklı olabilmesi nedeniyle tanıyı koymak kolay değildir. Literatürdeki olguların birçoğunda görülen yuvarlak yüz yapısı ve derin yerleşimli gözler bu çalışmada da olgularda da mevcuttu (19). Olgularda bebeklikten itibaren başlayan ve ilerleyen yaşlarda körlük ile sonuçlanan dejenerasyon önemli bir bulgudur. Bu çalışmada bir olguda da tipik olarak bir yaşından önce başlayan nistagmus ve fotofobi mevcuttu. Kardeş iki olguda %100 görme kaybı, diğer olgularda ise değişik derecelerde görme kaybı mevcuttu.

Bu olgularda Tip 2 DM, hipertrigliseridemi ve hipotiroidi gibi endokrin komplikasyonlar görülebilir (20). İnsülin direnci ve

hiperinsülinemi çok erken yaşta başlarken, %80 olguda Tip 2 DM 16 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (19,20). Tüm olgular Tip 2 DM için oral antidiyabetik kullanırken; iki olgu beraberinde insülin kullanıyordu. Olgular diyabet tanısını 10 yaşından sonra almışlardı.

Bu sendroma ilerleyici kronik böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, dilate kardiyomyopatiye sekonder konjestif kalp yetmezliği de eşlik edebilir. İki olguda idrarda artmış protein atılımı ve ek olarak birinde hipertansiyon mevcuttu ve her ikisi de ACE inhibitörleri kullanıyordu. Genç hastalarda mortalite dilate kardiyomyopatiye sekonder kalp yetmezliğinden olmaktadır (19). 38 AS'li çocuk ve erişkin olguya yapılan bir çalışmada kardiyak değerlendirmede infantil kardiyomyopatiye yatkınlığı olan AS'li hastalarda kardiyak fonksiyonun yaşın ilk 5 yılında iyileştiğini ancak tamamiyle normale dönemediği gösterilmektedir. Aslında AS'li çocuk ve yetişkinlerin ergenlik döneminde kardiyak fonksiyonunda rezidüel bir bozukluğun var olduğunu bililmektedir (19). Bu çalışmada yapılan kardiyolojik incelemede bir olguda dilate kardiyomyopati, bir olguda mitral yetmezlik ve sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiştir. Türkiye'den bildirilmiş bir vakada 13 yaşında kliniğe başvuran dilate kardiyomyopati nedeniyle başvurmuş sonrasında AS tanısı almış vaka bildirilmiştir (21).

AS olgularında karaciğer tutulumu karaciğer enzimlerinin yüksekliği, yağlanma, hepatosteatoz hatta portal hipertansiyon ile birlikte siroza kadar ilerleyen bir dağılım gösterdiği bilinmektedir. Olguların ultrasonografik incelemelerinde evre 1-2 hepatosteatoz ve nodüler yapımlı görünüm vardı. Bir olguda mikronodüler siroz mevcuttu.

118 erişkin AS'li hasta ile yapılan bir çalışmada AS'li olgularda erken başlayan ve hızlı ilerleyen böbrek hastalığı olan olgularda genç yaşta kronik karaciğer hastalığının yüksek olarak görüldüğü bildirilmiştir (22). Ancak bu çalışmada AS'li olgulardan sadece birinde artmış böbrek parankim ekosu saptandı.

AS'li olgular genellikle normal zeka yapısına sahiplerdir, ancak öğrenme güçlüğü görülebilir. Çalışmadaki tüm olgular özel eğitim alıyordu. Olguların yaşlılarından geriliği, eşlik eden görme ve işitme kaybı nedeniyle olduğu düşünüldü.

Psödohipoparatiroidizm; düşük kalsiyum, yüksek fosfor ve parathormon düzeyleri ile karakterize hedef organların parathormona (PTH) yanıt vermediği kalıtsal bir bozukluktur. Bu hastalarda PTH'ye son organ cevabı yetersizdir. Tip 1A formunda biyokimyasal özelliklere ek olarak Albright Herediter Osteodistrofisi (AHO) olarak bilinen karakteristik bir fenotip (obezite, mental retardasyon, yuvarlak yüz, kısa boy, brakidaktili, hormon direnci) görülür. Çalışmada psödohipoparatiroidi tanısı alan AHO fenotipinde dört olgu vardı, olguların genetik analiz sonuçları halen beklenmektedir. PHP tip 1A'lı hastalarda Gas ekspresyonunu veya işlevini oluşturan GNAS'ta defekt vardır. Sadece PTH'ya değil; TSH, gonadotropinler, glukagon, kalsitonin ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon gibi ilave hormonlara da direnç gösterirler (23). Primer hipotiroidi ve

hipogonadizme yol açar (24). Eşlik edebilecek diğer hormon direnci açısından bakıldığında iki olguda hafif tiroid hormon direnci vardı.

Bu çalışmayı sınırlandıran durumlar olgu sayısının az olması ve tüm olguların genetik sonuçların olmamasıdır.

## SONUÇ

Obezite nedeni ile başvuran olgularda hastanın özgeçmişinin, aile öyküsünün dikkatli sorgulanması ve yapılan fizik muayene ile birincil ve ikincil obezite nedenlerin dışlanması çoğunlukla sağlanabilecektir. Öyküde erken başlangıç (özellikle 5 yaşından önce) ve beraberinde aşırı yeme davranışı önemli bir ipucudur. Obeziteye boy kısalığı, mental retardasyon, ekstremitelerdeki anomaliler, hipogonadizm, göz bulguları, organ disfonksiyonu gibi bulgular eşlik ediyorsa, primer obezite nedenlerinden uzaklaşarak diğer obezite nedenleri araştırılmalıdır. Obezite çocuklarda eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında olgularda ayırıcı tanıda sendromik obezite de düşünülmelidir. Bu olgularda kognitif fonksiyonlar değerlendirilmeli, göz muayenesi, kardiyak ve renal görüntüleme yapılmalıdır.

Bu çalışmadaki olgularda en erken tanı yaşının 2 yaş olması çocuk poliklinik muayenelerinde fizik muayene ve anamnez alınırken daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermiştir. Sendromik obezite olgularda ihtiyaç olan uygun tedaviye zamanında başlanabilmesi için eşlik eden organ disfonksiyonunun ve özel eğitim gerektirecek mental durumların tespiti açısından erken tanı çok önemlidir. Özellikle genel pediatristlerin bu duruma aşina olmaları teşhis ve tedavinin daha erken başlamasını sağlayacak ve olguların yaşam kalitesini iyileştirecektir.

Ayrıca olguların son poliklinik muayeneleri obezitenin önlenmesi ve takibinde beklenen başarının sağlanamadığını göstermiştir. Ailelerin bu konuda daha fazla eğitim almaları ve tedaviye daha aktif rol almaları hastaları artan obezite depremlerinden ve ek komplikasyonlardan koruyacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne DM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1308-13.
2. Bell CG, Walley AJ, Frammel E. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:222-232.
3. Reinehr T, Hinney A, de Zeeuw G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Defining somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2005;150:618-22.
4. Albayrak HM, Kızıllı BS. Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları. *J Clin Pediatr* 2016;14:82-7.
5. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 566-9.
6. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2017;102:709-57.

7. Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 267-72.
8. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader willi and Angelman syndromes:sister imprinted disorders.*Am J Med Genet* 2000;97:136-46.
9. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader -Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Inves* 2015;38.1249-63.
10. Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kim H, Sulsona C, Gold JA, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Med Genet A* 2017;173:1243-50.
11. Yang A, Choi JH, Sohn Y, Lee J, Yoo HW, et al. Effects of recombinant human growth hormone treatment on growth, body composition, and skin in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis* 2019 Sep 11;14(1):21.
12. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Endocr Res* 2008;70:182-7.
13. Angulo MA, Castro Argana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, et al. Adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2015;163:1456-61.
14. Dibia Liz, Escoricona Alfaro, Perrine Lemoine, Virginie Ehlinger. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14: 238.
15. Beck S, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36:437-46.
16. Chatterjee SS, Guha P, Talukdar A, Dasgupta G. Autism: a rare presentation of Bardet-Biedl syndrome. *BMJ case reports* 2014 ;4:167-72.
17. Atmış B, Bayazıt AK, Melek E, Bişgin A, Anarat A. Renal features of Bardet Biedl syndrome: A single center experience. *Turk J Pediatr* 2019;61:186-92.
18. Deniz Z, Finn RH, Charlatte von der L. Caring for a child with Bardet-Biedl syndrome: A qualitative study of the parental experiences of daily coping and support. *Eur J Med Genet* 2020;04:01.
19. Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, Marshal JD, Naggert JK, Sidenko S, et al. Characteristics of cardiomyopathy in Alström syndrome: Prospective single-center data on 38 patients. *Mol Genet Metab* 2017;121:336-43.
20. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15812:1193-202.
21. Dinleyici EÇ, Kılıç Z, Doğruel N. A case of Alstrom syndrome presenting with dilated cardiomyopathy at 13 years of age *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:118-21.
22. Baig S, Paisey R, Dawson C, Barrett T, Maffei P, Hodson J, et al. Defining renal phenotype in Alstrom syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:994-1001.
23. Mantovani G, Spada A. Resistance to growth hormone releasing hormone and gonadotropins in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:663-70.
24. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, Linglart A, Cappa M, Cisternino M, et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5011-7.