

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**TÜRK TOPLUMUNDA ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNİN  
MC4R GENİ VE BU GENE KOMŞU BÖLGELERDE  
MEYDANA GELEN MUTASYON VE  
POLİMORFİZMLERLE OLAN İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ÖZGÜR ERKAL**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. MEHMET ALİ ERGÜN**

**ANKARA  
MAYIS 2010**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNİN  
MC4R GENİ VE BU GENE KOMŞU BÖLGELERDE  
MEYDANA GELEN MUTASYON VE  
POLİMORFİZMLERLE OLAN İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ÖZGÜR ERKAL**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. MEHMET ALİ ERGÜN**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2009-08 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA  
MAYIS 2010**

## UZMANLIK EGİTİMİNİ BİTİRME SINAVI TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi **Tıbbi Genetik Anabilim Dalı** uzmanlık öğrencilerinden **Özgür Erkafın** uzmanlık eğitimi süresinin tamamlanması ve tez jürisinin değerlendirilmesinde başarılı olduğu tespit edilerek jürimizce 13/05/2010 tarihinde yapılan uzmanlık sınavında;

a) Jürice seçilen Tıbbi Genetik konusu üzerinde yapılan mesleki bilgi sınavını başarmıştır.

( Jüri üyelerinin verdiği puanların ortalaması ~~85~~ **85** )

b) Jürice seçilen Tıbbi Genetik konulu laboratuvar uygulama ve beceri sınavını başarmıştır.

( Jüri üyelerinin verdiği puanların ortalaması ~~91~~ **91** )

### SONUÇ:

Sınav safhalarından hepsini başarmıştır.

Bir klinik ve/veya laboratuvarı kendi başına idare edebilecek yetenekte olduğu Tıbbi Genetik uzmanı olmaya hak kazandığını bildirir bu tutanak düzenlendi.

Başkan  
Prof.Dr.E.Ferda Perçin

Üye  
Prof.Dr.Peyami Cinaz

Üye  
Prof.Dr.Şefik Güran

Üye  
Doç.Dr.Meral Yirmibeş Karaoğuz

Üye  
Doç.Dr.Meltem Ali Ergün

15.02.2010

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Özgür Erkal
Baba Adı	Cengiz
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 13.06.1978
Diploma Tarihi/Diploma No	01.07.2004 / 3298
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 3 Ay:9
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Dekanlık

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Türk Toplumunda Çocukluk Çağı Obezitesinin MC4R geni ve bu gene komşu bölgelerde meydana gelen mutasyon ve polimorfizmlerle olan ilişkisinin araştırılması.

**JÜRİ KARARI:** Başarılı

**JÜRİ ÜYELERİ:**

**BAŞKAN**

Prof.Dr.E.Ferda Perçin

ÜYE  
Doç.Dr.Meral Yılmaz Karaoğuz

ÜYE  
Doç.Dr.Mehmet Ali Ergün

## TEŞEKKÜR

Tıbbi Genetik asistanlık eğitimim süresince, sundukları değerli bilgileriyle bana yön veren, destekleyen, iyi bir çalışma ortamı yaratan, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Emriye Ferda PERÇİN' e ve diğer hocalarım, Doç. Dr. Meral Yirmibeş KARAOĞUZ' a, Doç. Dr. Mehmet Ali ERGÜN'e teşekkür ederim.

Tezimin seçim aşamasından sonuçlanmasına kadar geçen sürede desteğini hiç esirgemeyen, bilim insanı olmanın yanında, kişiliğiyle de bizlere örnek olan Doç. Dr. Mehmet Ali ERGÜN' e bir kez daha teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum dekanımız ve aynı zamanda Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı olan, Prof. Dr. Peyami CİNAZ' a, Prof. Dr. Aysun BİDECİ' ye, Doç. Dr. Orhun ÇAMURDAN' a ve Uzman Dr. Mehmet BOYRAZ' a teşekkür ederim.

Moleküler bölümümüzün değerli biyoloğu Sezen GÜNTEKİN' e tezimin çalışma aşamasında verdiği destekten ve sabrından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Sevgi ve dayanışma içinde çalıştığım, tüm asistan arkadaşlarıma, biyolog, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma dostluklarından dolayı teşekkür ederim

Bu günlere gelebilmem için maddi, manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem Feriha ERKAL' a, babam Cengiz ERKAL' a ve ablam Ebru KARAAĞAÇ' a teşekkür ederim.

Çalışmalarımnda hep yanımda olan sevgili eşim Neslihan ERKAL'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b>	<b>i</b>
<b>Teşekkür</b>	<b>iii</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>iv</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Obezite tanımı ve obeziteyi saptamada kullanılan yöntemler</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Prevalans</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Obezitenin Sınıflandırılması</b>	<b>16</b>
2.3.1. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite	16
2.3.2. Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obezite	16
2.3.3. Etyolojiye göre obezite	17
2.3.4. Genetik sendromlarla birlikte olan obezite	18
<b>2.4. Obezitede Risk Faktörleri</b>	<b>19</b>
2.4.1. Genetik faktörler	19
2.4.2. Demografik faktörler	20
2.4.3. Çevresel Faktörler	21
2.4.4. Sosyokültürel Faktörler	23
2.4.5. Biyolojik Faktörler	24
2.4.6. Alışkanlıklar	25
<b>2.5. Obezite Patogenezi ve Enerji Dengesinin Regülasyonu</b>	<b>27</b>

2.5.1. Hipotalamus-gastrointestinal sistem adiposit aksı	27
2.5.2. Enerji harcanmasının azalması	28
2.5.3. Yağ Hücresi	29
2.5.4. Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivitesinin Azalması	35
<b>2.6. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar</b>	<b>35</b>
<b>2.7. Obeziteyle ilişkili genler ve MC4R</b>	<b>40</b>
2.7.1. MC4R	41
2.7.2. MC4R mutasyonu	45
2.7.2.1. Mutasyon tipleri	45
<b>2.8. MC4R Yakın Bölge</b>	<b>48</b>
<b>2.9. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)</b>	<b>48</b>
<b>2.10. Kesilmiş parçaların uzunluk polimorfizmi (RFLP)</b>	<b>49</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>50</b>
<b>3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar</b>	<b>52</b>
<b>3.2. Kromozom Eldesi İçin 72 Saatlik GTG Doku Kültürü</b>	<b>53</b>
<b>3.3. Kromozom Eldesi İçin 72 Saatlik HRB Doku Kültürü</b>	<b>54</b>
<b>3.4. GTG Boyama ve Bantlama Tekniği</b>	<b>55</b>
<b>3.5. Yüksek Tuz Konsantrasyonlu DNA İzolasyon Yöntemi</b>	<b>56</b>
<b>3.6. Çalışmada kullanılan tamponlar PZR</b>	<b>58</b>
<b>3.7. Agaroz jel elektroforezi</b>	<b>59</b>
<b>3.8. DNA'nın ilgili bölgelerinin PZR ile çoğaltılması</b>	<b>60</b>
3.8.1. Ser58Cys (A172T) /Val50Met (G148A) /Ile102Ser (T305G)	60
3.8.2. Val103Ile (G307A)	61

3.8.3. Asn274Ser (A821G)	62
3.8.4. rs17782313 (T>C) (MC4R yakın bölge)	64
3.8.5. rs17700633 (G>A) (MC4R yakın bölge)	65
<b>3.9. Ürünlerin Restriksiyon Enzimleri ile Kesimi</b>	<b>67</b>
3.9.1. Ser58Cys (A172T)	67
3.9.2. Val50met (G148A)	67
3.9.3. Ile102Ser (T305G)	68
3.9.4. Val103Ile (G307A)	69
3.9.5. Asn274Ser (A821G)	69
3.9.6. rs17782313 (T>C) (MC4R yakın bölge)	70
3.9.7. rs17700633 (G>A) (MC4R yakın bölge)	71
<b>3.10. İstatistiksel Analiz</b>	<b>72</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>73</b>
<b>4.1. Demografik Faktörler</b>	<b>73</b>
<b>4.2. Ser58Cys (A172T) polimorfizmi</b>	<b>74</b>
<b>4.3. Val50Met (G148A) polimorfizmi</b>	<b>75</b>
<b>4.4. Ile102Ser (T305G) polimorfizmi</b>	<b>77</b>
<b>4.5. Val103Ile (G307A) polimorfizmi</b>	<b>78</b>
<b>4.6. Asn274Ser (A821G) polimorfizmi</b>	<b>79</b>
<b>4.7. rs17782313 (T&gt;C) (MC4R yakın bölge) polimorfizmi</b>	<b>81</b>
<b>4.8. rs17700633 (G&gt;A) (MC4R yakın bölge) polimorfizmi</b>	<b>82</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>91</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>99</b>

<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>100</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>118</b>
<b>9. ABSTRACT</b>	<b>119</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>120</b>
<b>11. EKLER</b>	<b>124</b>
<b>EK-1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Kararı</b>	
<b>EK-2 Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Protokolü</b>	

## KISALTMALAR

<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri'nde
<b>AB</b>	Avrupa Birliği
<b>AD</b>	Anabilim Dalı
<b>AGRP</b>	Agouti Related Peptid
<b>AHO</b>	Albright Herediter Osteodistrofisi
<b>ark</b>	Arkadaşları
<b>Asn</b>	Asparajin
<b>ASP</b>	Asilasyon Situmulating Protein
<b>BAB</b>	Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
<b>BrDU</b>	Bromodeoksiüridin
<b>CRH</b>	Kortikotrop Uyarıcı Hormon
<b>CART</b>	Cocaine-Amphetamine Regulated Transcript
<b>CCK</b>	Kolesistokinin
<b>DEXA</b>	Dual Energy X Ray Absorbsyometry
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>dNTP</b>	Deoksiribonükleotid trifosfat
<b>Dk</b>	Dakika
<b>EDTA</b>	Etilen Daimin Tetra Asetik Asit
<b>FIAF</b>	Yağlanmayla İndüklenen Adipoz Faktörü)
<b>GLP1</b>	Glukagon Like Peptid-1
<b>GTG</b>	Gimsa Tripsin G-bantlama

<b>HRB</b>	Yüksek Çözünürlüklü Bantlama
<b>HOMA-IR</b>	İnsilün Resistansının Homeostatik Örnek Değerlendirilmesi
<b>ICAM</b>	Hücre İçi Adezyon Molekülü
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>KCL</b>	Potasyum Klorür
<b>Met</b>	Methionin
<b>MC4R</b>	Melanokortin 4 reseptörünü
<b>MSH</b>	Melanosit Uyarıcı Hormon
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>mg</b>	Mikrogram
<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>NaCL</b>	Sodyum Klorür
<b>NHANES</b>	Beslenme ve Sağlık Taramaları
<b>NPY</b>	Nöropeptid Y
<b>PAI-1</b>	Plazminojen aktivatör inhibitör -1
<b>PBS</b>	Fosfat Tampon Çözeltisi
<b>POMC</b>	Proopiomelanokortin
<b>PWS</b>	Prader Willi sendromu
<b>PZR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RA</b>	Relatif Ağırlık
<b>RFLP</b>	Kesilmiş parçaların uzunluk polimorfizmi
<b>Rpm</b>	Dakikadaki Devir Sayısı
<b>SDS</b>	Sodyum Dodesil Sülfat
<b>Ser</b>	Serin

<b>Sn</b>	Saniye
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Science
<b>SSS</b>	Sempatik Sinir Sistemi
<b>Taq</b>	Thermus aquaticus
<b>TCK</b>	Triseps Cilt Kıvrım Kalınlığı
<b>TNF alfa</b>	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>TRH</b>	Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>TURDEP</b>	Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>Val</b>	Valin
<b>VCAM-1</b>	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

Obezite veya fazla kilo, çocuk ve adölesanların %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme problemidir (1). Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla beraber bütün dünyada artan bir prevalansa sahiptir (2). Obeziteye bağlı problemlerin yanı sıra çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde morbidite ve mortalitenin artması, adölesan döneme obez girenlerin %50'sinin erişkin dönemde obez olması ve çoğu kez hem aileler hem de hekimler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi açısından önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Halk sağlığına olan önemli etkisi olması açısından, çocukluk çağı obezitesi yakından takip edilmelidir. Obezitenin çocukluk döneminde önemli bir probleme yol açmadığı yönündeki bilgilere karşın obez çocukların %20'sinde ultrasonografik olarak hepatik steatoz veya laboratuvar bulgusu olarak transaminaz artışı gözleendiği, ayrıca obez çocuklarda sessiz karaciğer değişiklikleri olduğu ve bu harabiyetin engellenmesi açısından tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (4). Ayrıca birçok ülkede Tip II diyabetin (T2DM) erken dönemde ortaya çıktığı, çocukluk çağı obezitesinin bunun için güçlü bir risk faktörü oluşturduğu ve obezitenin erken tanı ve tedavisinin T2DM'nin uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesindeki temel yaklaşım olması gerektiği de ifade edilmektedir (5). T2DM artışı, obezitenin önlenmesindeki çabaların başarısızlığına bağlanmakta ve T2DM'li adölesanların sık görülen ortak özelliklerinden birinin 35-38 kg/m<sup>2</sup> arasındaki vücut kitle indeksleri olduğu vurgulanmaktadır (6). Yapılan bir çalışmada üç yaşından büyük obez çocuklarda tip 1 diyabet riski obez olmayan

sağlıklı çocuklarla kıyaslanmış, çalışmanın sonucunda obez çocuklarda tip 1 diyabet olma riski sağlıklı çocuklara göre 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir (7). Çocukluk çağı obezitesi bunun yanında obez çocuklarda bazı psikolojik travmalara da neden olmaktadır. Obez adölesanlar kendine güven konusunda belirgin problemlere sahiptir. Kendilerine olan bu güven azlığı elem, yalnızlık, sinirlilik, sosyal ortamlardan kaçınma gibi psikososyal sorunlara yol açmakta ayrıca sigara ve alkol kullanımı gibi riskli davranışlara yöneltmektedir (8). Ayrıca obez çocuklar fiziksel açıdan kendilerini normal kiloya sahip arkadaşlarından daha yetersiz görmekte ve bu çocukların ebeveynleri çocuklarının normal kilolu yaşlıtlarına oranla daha fazla davranış problemleri yaşadığını ifade etmektedir (9). Tüm bunlar obez çocukların aile içi, arkadaş arası ilişkilerini ve okul başarılarını olumsuz yönde etkilemektedir (10,11). Çocukluk çağı obezitesi, çocukluk döneminde yol açtığı sorunların dışında daha sonraki dönemlerde de sağlık sorunlarına yol açmaya devam eder. Bunlardan biri çocukluk çağında obez olanların erişkin dönemde de yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olmalarıdır (12). Hem kadında hem de erkekte obezite hikayesinin olması kalp damar sistemi hastalıkları ve diyabet riskini artırır (13). Adölesan dönemde obez olan kadınlarda sosyoekonomik düzeylerinde bozulma, evlenme yüzdesinde azalma gibi psikososyal sorunlara daha fazla rastlanmaktadır (12). Bu nedenle hem çocukluk döneminde yol açtığı sorunlar hem de çocukluğu takiben erişkinlik döneminde yol açtığı sorunlar yüzünden çocukluk çağı obezitesi önemli bir sağlık sorunudur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar daha çok obezitenin gelişmesinde etken olabilecek genler ve onların fonksiyonları üzerine odaklanmaktadır (14,15). Bu gen defektleri çocuklarda görülen ve bir sendroma eşlik etmeyen obezite durumlarını açıklayabilir. Çocukluk çağı obezitesinde en sık görülen mutasyonlar Melanokortin 4 reseptörünü (MC4R) kodlayan gende olmaktadır. Melanokortin 4 reseptörü, 18. kromozomun uzun kolunun 22.bölgesinde tek bir ekzondan oluşan bir gen tarafından kodlanır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda Melanokortin 4 reseptörüne ait birçok mutasyon tespit edilmiştir. Bu reseptördeki değişiklikler insanlarda görülen monogenik obezitenin en sık nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (14,15). Ayrıca yine Melanokortin 4 reseptörünü kodlayan gene yakın bölge olan rs17782313 ve rs177009633 bölgeleri de güncel olarak yapılan araştırmalarda monogenik obeziteyle ilişkili olarak bulunmuştur (16).

Obezite, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle çocukluk çağında başlayan obezitenin ilerde birçok sağlık sorununa yol açması obezitenin nedenlerinin aydınlatılmasına yönelik yapılacak araştırmaların önemini göstermektedir. Bu araştırmaların, obezite hakkında ortaya koyacağı veriler bu hastalıktan korunma ve tedavisi hakkında bu konuda çalışan bilim insanlarına önemli açılımlar sunacaktır.

Bu nedenle bu tez çalışmasında Türk toplumunda çocukluk çağı obezitesinin MC4R geni ile bu gene komşu bölgede bulunan Ser58Cys, Val50Met, Ile102Ser, Val103Ile, Asn274Ser, rs17782313 ve rs17700633 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Obezite tanımı ve obeziteyi saptamada kullanılan yöntemler**

Obezite, insan vücudunda yağ hücrelerinde depolanan enerji rezervlerinin morbidite ve mortaliteye neden olabilecek düzeyde yükselmesi ile karakterize bir hastalıktır. Yağ düzeyindeki bu artış genetik, psikolojik ve çevresel faktörlerin henüz tam olarak aydınlatılamamış kompleks ilişkisi sonucu ortaya çıkmaktadır (1). Ancak yağlanmada artışın tanımını yapmak için öncelikle normalin tanımlanması gereklidir. Bu amaçla vücuttaki yağ oranını ölçebilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerdeki temel amaç vücuttaki yağ dokusu ile yağ dokusu dışında kalan doku miktarını belirlemektir. Vücutta bulunan yağ miktarı direkt olarak ölçülebildiği gibi yağ dokusunun yağsız dokuya oranı olarak da ölçülebilir (17).

#### **a) Direkt yöntemler:**

- 1) Hidrodansitometri (Vücut dansitesinin hesaplanması)
- 2) Toplam vücut suyunun izotop kullanılarak hesaplanması
- 3) Toplam vücut potasyumunun ölçümü
- 4) Dual enerji absorpsiyonunun ölçümü
- 5) İmpedans ölçümü
- 6) İletkenliğin saptanması
- 7) Nötron aktivasyonu
- 8) Magnetik Rezonans Görüntüleme
- 9) Bilgisayarlı Tomografi

**b) İndirekt yöntemler:**

- 1) Boya göre ağırlık ölçümü (Rölatif Ağırlık)
- 2) Bel kalça ölçümü ve oranı
- 3) Vücut kitle indeksi (VKİ)
- 4) Cilt kıvrım kalınlığı ölçümü

Hidrodansitometri, erişkinde obezitenin belirlenmesinde kullanılabilecek en doğru yöntemdir ve ‘altın standart’ olarak kabul edilir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu (dansite = 0,9168 g/cm<sup>3</sup>) ölçümüyle belirlenmektedir. Ancak bu yöntemin kullanılması çocuklar için uygun değildir (20).

Toplam vücut suyunun izotop kullanılarak hesaplanması yönteminde ise suyun vücutta yağsız doku kitlesinde ve belirli oranda bulunduğu, depolanmış trigliserid yapısında yer almadığı bilinmektedir. İki veya üç değerlikli hidrojen (deuterium veya tritium) izotopu kullanılarak izotop dilüsyonu metodu kullanılarak toplam vücut suyu hesaplanabilmektedir. Yağsız doku miktarındaki su miktarı (%70-72) sabit kabul edilerek hesaplama yapılır. Vücut ağırlığından hesaplanan yağsız vücut kitlesinin çıkartılması ile vücut yağ miktarı tespit edilir. Ayrıca iskelet ağırlığı da göz önünde tutulur. Bu yöntemin dezavantajı ise yağsız dokuda %72’den fazla su bulunan vakalarda (gebeler, vücudunda ödem olanlar ve çocuklar) vücut yağının daha az hesaplanmasıdır (19,21).

Toplam vücut potasyumunun ölçümünde ise potasyumun yağsız doku konpartmanlarında bulunmasından faydalanılır. Potasyum miktarının ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında bilgi vermektedir. K-42 kullanılarak izotop

dilüsyonu yöntemiyle veya K-40 kullanılarak tüm vücut taranası yöntemiyle ölçüm yapılabilir. Ancak bu yöntem de kişisel farklar gösterebilmektedir (19,21).

Dual enerji X- ray absorpsiyometresi çocuklar için kullanılabilen ve nispeten daha düşük dozda radyasyon maruziyetine neden olan bir yöntemdir. Bununla birlikte yöntemin laboratuvar şartları gerektirmesi ve küçük merkezlerde kullanılamaması dezavantajıdır (20).

İmpedans ölçümü kol ve bacağına yerleştirilen bir çift elektrod ile tek frekans (50 KHz) veya değişken frekanslar uygulanarak yapılır. Ağrısız bir uygulamadır. Amaç vücut su miktarını, intrasellüler ve ekstrasellüler su miktarını tespit etmektir. İmpedans ölçümünden sonra bu bilgilerin kullanılarak vücut su miktarının hesaplanması için hazırlanmış formüller kullanılır (19).

İletkenliğin saptanması elektromanyetik alanda yağ dokusu ile sıvı kompartmanın verdiği cevabın farklı olması bu yöntemin temel mantığını oluşturmaktadır. Avantajı ağrısız, hızlı bir metod olmasıdır. Gerekli malzemelerin yüksek fiyatı bu yöntemi kullanmayı kısıtlamaktadır (19).

Nötron aktivasyonu vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir yöntemdir. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve bu yapılar gamma emisyon spektra ile tespit edilir. Kemiklerin içerdiği kalsiyum miktarı ile protein yapısındaki nitrojen oranı sabit kabul edilerek vücut protein ve nitrojeni hesaplanır. Hastaların radyasyona maruz kalması bu yöntemin kullanılmasını kısıtlar (19).

Magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri maliyetinin yüksek oluşu; ayrıca bilgisayarlı tomografide iyonize radyasyona

maruz kalma nedeniyle rutinde sınırlı kullanım alanı bulmuşlardır (22). Bu yöntemler, vücuttaki yağ miktarını doğru ve güvenilir bir biçimde ölçebilse de kullanımındaki zorluklar başka yöntemlerin kullanılmasını gerektirmektedir.

Bel-kalça oranı, kaburgalarla iliak kemik arasındaki en dar bölgenin çevresi ve kalçaların en geniş yerinin çevresi ölçülür, bunların birbirine oranlanması ile bel kalça oranı hesaplanır. Erişkinler için 0.72'den büyük değerler anormal kabul edilir. Glukoz intoleransı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi gibi komplikasyonlar erkeklerde 1, kadınlarda ise 0.9'dan itibaren artmaktadır. Çocuklar için ortalama normal değer 0.85 olarak kabul edilir.

Vücut kitle indeksi (VKİ) erişkin yaş grubu için sık kullanılan güvenilir ve pratik bir metottur; ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. Obezitenin sınıflandırılmasında da VKİ kullanılır (Tablo 1). VKİ güvenilir, basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle yaygın olarak çocuklar için de epidemiyolojik olarak kullanılabilir (22). VKİ, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinsiyete göre VKİ persentilleri belirlenmiştir (21) (Tablo 2). Obezite tanısında bu persentil eğrilerinde kendi yaş ve cinsiyetine göre %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu ve %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir (23).

**Tablo 1.** Obezitenin vücut kitle indeksine göre sınıflandırılması.

<b>Sınıflama</b>	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Az kilolu	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu	>25
Toplu	25.0-29.9
Sınıf I obez	30.0-34.9
Sınıf II obez	35.0-39.9
Sınıf III obez	>40.0

**Tablo 2.** VKİ persentil eğrisi

YAŞ	ERKEK						
	5	15	25	50	75	85	95
Doğum	11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1
3 ay	14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7
6 ay	15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3
9 ay	15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4
12 ay	14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0
15 ay	14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7
18 ay	14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3
2 yaş	14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0
2.5 yaş	14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8
3 yaş	13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7
3.5 yaş	13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5
4 yaş	13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4
4.5 yaş	13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4
5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3
5.5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4
6 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
7 yaş	13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1
8 yaş	13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9
9 yaş	14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0
10 yaş	14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5
11 yaş	14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5
12 yaş	15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0
13 yaş	15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5
14 yaş	16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0
15 yaş	17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6
16 yaş	18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2
17 yaş	18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8
18 yaş	19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4

YAŞ	KIZ						
	5	15	25	50	75	85	95
Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
2 yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
2.5 yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
3 yaş	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
3.5 yaş	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
4 yaş	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
4.5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
5.5 yaş	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
6 yaş	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
7 yaş	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
8 yaş	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
9 yaş	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
10 yaş	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
11 yaş	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
12 yaş	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
13 yaş	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
14 yaş	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
15 yaş	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
16 yaş	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
17 yaş	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
18 yaş	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

VKİ'nde tek bir çocuktaki yağ miktarının belirlenmesi için kullanılmasında %4,7 ile %7,3'lük hata payı göz önüne alınmalıdır (24).

Çocuklar için kullanılabilen diğer bir antropometrik yöntem ise boya göre ağırlık oranını gösteren relatif ağırlık (RA) ölçümüdür. Bu ölçüm, çocuğun boyunun boy persentil çizelgesinde denk geldiği 50. persentile karşılık gelen 50

persentildeki ağırlıktan saptığı miktarın ölçülmesidir. RA'nın %90-110 arasında olması normal kiloyu, % 110-120 olması aşırı tartılı olmayı gösterirken, %120'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (17).

Yine, çocuklar için kullanılabilen diğer bir metod ise cilt altı yağ kalınlığını ölçen cilt kıvrım kalınlığı yöntemidir. Vücutta değişik bölgelerden cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılabilmesine rağmen en sık kullanılan bölge Triseps Cilt Kıvrım Kalınlığıdır (TCK). Boy ve ağırlık ölçümlerine göre cilt kıvrım kalınlığı ölçümlerinin avantaj ve dezavantajları vardır. Avantajı yağ kalınlığının gerçek değerini ortaya çıkarmasıdır ancak çocukların bu ölçümden rahatsızlık duymaları uygulamanın dezavantajıdır. Triseps cilt kıvrım kalınlığı da yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle bu yöntemde de persentil çizelgesi kullanılmaktadır. Persentil çizelgelerinde %85'in üzerindeki değerler aşırı kiloyu, %95'in üzerindeki değerler ise obeziteyi göstermektedir (23). VKİ ve TCK hem çocuklarda hem de erişkinlerde güçlü korelasyon göstermektedir (25,26). TCK kullanımında yaş, cinsiyet ve uygulanan bölge dokunun elastikiyetini ve ezilebilirliğini etkilemekte ve bu değişkenler TCK kullanımında bir sınırlılığa neden olmaktadır. Yine de TCK ve VKİ epidemiyolojik çalışmalarda birbirlerinin yerine kullanılabilirler (26). VKİ, kolay ölçülebilmesi, çocuklarda ve erişkinde vücut yağı ile uyumlu olması, ayrıca obezitenin sekonder komplikasyonları olan kan basıncı, kan yağları, uzun dönem mortalite sonuçları ile de uyumlu olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (27). VKİ'nin sensitivite ve spesifitesinin araştırıldığı ve 95. persentilin kesme noktası olarak alındığı bir çalışmada sensitivite %88 ve spesifite %94 olarak belirlenmiş;

optimum sensitivite (%92) ve spesifiteye (%92) kesme noktasının 92. persentil olarak alındığı durumda ulaşılmıştır (28). Bu çalışmanın sonucunda VKİ'nin çocukluk çağı obezite taramalarında güvenle kullanılabilceği ifade edilmiştir (28). Obeziteyi değerlendiren metotlar Tablo 3'de karşılaştırılmıştır.

**Tablo 3.** Obeziteyi değerlendirilen metotların karşılaştırılması

<b>Yöntem</b>	<b>Maliyet</b>	<b>Uygulanabilirlik</b>	<b>Doğruluk</b>
Vücut kitle indeksi (VKİ)	Düşük	Kolay	Yüksek
Cilt kıvrımı kalınlığı	Düşük	Kolay	Düşük
Vücut dansitesi	Yüksek	Zor	Yüksek
İzotopla vücut suyu hesaplanması	Orta	Orta	Yüksek
Vücut Potasyumu ölçümü	Çok yüksek	Zor	Yüksek
Vücutun elektriksel iletkenliği	Yüksek	Orta	Yüksek
Nötron aktivasyonu	Çok yüksek	Zor	Yüksek
DEXA	Yüksek	Kolay	Yüksek
Ultrasonografi	Orta	Orta	Orta
Tomografi	Çok yüksek	Zor	Yüksek
Magnetik Rezonans Görüntüleme	Çok yüksek	Zor	Yüksek

## **2.2. Prevalans**

Çocukluk çağı obezitesi yapılan araştırmalarda artan bir prevalansa sahiptir (10,29,30,31). Bu konuda yapılan çok sayıda araştırma olmakla birlikte

bilgilerin toplanmasındaki metotların farklılığından dolayı sonuçları değerlendirilmesinde sıkıntılar yaşanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada nüfusun %25'inin obezite kapsamına alınabileceği bildirilmiştir (32,33). Yine ABD'de yapılan beslenme ve sağlık taramaları (NHANES) obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. 1988 ile 1994 yılları arasında gerçekleştirilen NHANES III çalışmasında obeziteyi değerlendirme metodu olarak VKİ kullanılmış olup 95. persentilin üzerinde olan 6-11 yaş çocukların oranı %13,7 (kızlarda %12,5, erkeklerde %14,7), 12-17 yaş grubu çocuklarda ise %11,5 (kızlarda %10,7, erkeklerde %12,3) olarak bulunmuştur (34). 1976 ile 1987 yılları arasında yapılan NHANES II çalışmasında 6 ile 11 yaş grubunda %54, 12 ile 21 yaş grubunda ise %64 oranında obezite prevalansında artış gösterilmiştir (15).

Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde pediyatrik obezitenin prevalansı ve obezite artış oranını tespit etmeye yönelik çalışmalar obezitenin tanımındaki metodolojik problemler ve nüfusun demografik, kültürel ve sosyoekonomik yapısını yansıtacak verilerin yetersiz olması nedeniyle tam olarak sonuçlandırılmamıştır. Ancak genel olarak AB ülkelerinde küçük çocuklarda obezite prevalansı adölesanlara göre düşüktür. Güney ve doğu bölgelerindeki ülkelerde prevalans daha yüksektir (35).

Obezite prevalansını tespit etmeye yönelik olarak İtalya'da yapılan birçok çalışmada RA kullanılmış ve %120'nin üzeri obezite olarak kabul edilmiştir. Bu kriterler göre 7 ile 8 yaş grubunda obezite prevalansı %6 ile %13.3 arasında, 3 ile 5 yaş grubunda ise yine aynı kriterler kullanılarak oran %1 ile %6 arasında

bulunmuştur. 9 ile 11 yaşları arasında ise obezite prevalansı %12 ile %16 arasında bulunmuştur (35). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada rölatif ağırlık 95. persentil ve üzeri alınarak obezite prevalansı %32.5 bulunmuştur (35). Hollanda'da VKİ'nin 97. persentil ve üzeri alınarak yapılan bir çalışmada prevalans %8 olarak belirlenmiştir. İsveç'te gerçekleştirilen ve RA'in %120'nin üzeri olarak kabul edilen çalışmada obezite prevalansı 4 yaş çocuklarda %5, 8 yaş çocuklarda %3 ve 13 yaşındakilerde ise %11 olarak bulunmuştur (35). Finlandiya'da aynı popülasyonun 3'er yıllık aralarla izlendiği ve TCK'nin 90. persentil ve üzeri olarak belirlendiği bir çalışmada 3, 6, 9, 12, 15 yaş gruplarında obezite prevalansları sırası ile erkek %1.1 ve kız %3.8, erkek %9.7 ve kız %8.7, erkek %12.1 ve kız %9.3, erkek %10.2 ve kız %8.5, erkek %10.5 ve kız %9.2 olarak bulunmuştur (35). Avusturya'da RA'nin %120 ve üzerinin obezite olarak kabul edildiği bir çalışmada obezite prevalansları 7-9 yaş grubunda; erkek %19 ve kız %16, 10-12 yaş grubunda; erkek %22 ve kız %15, 13-14 yaş grubunda; erkek %24 ve kız %17 ve 15-19 yaş grubunda; ise erkek %29 ve kız %18 olarak bulunmuştur (35). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise VKİ kullanılmış ve 95. persentil ve üzeri obez olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise obezite prevalansı 6-7 yaş grubu erkeklerde %6.4 ve kızlarda %10 olarak bulunmuştur (35). İngiltere'de 1946-1958 yılları arasında gerçekleştirilen prospektif kohort çalışmalarında obezite RA'in %120'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. 1958'de yapılan çalışmada obezite prevalansı 7 yaş erkek çocuklarda %4.0 ve kızlarda %6.3, 11 yaş erkeklerde %7.9 ve kızlarda %10.4, 16 yaş erkeklerde %7.4 ve kızlarda %8.7 olarak belirlenmiştir. 1958'de doğan 7-9 yaş grubunda bulunan çocukların obezite

prevalansı 1946'da doğan 7-9 yaş grubunun iki katından büyük olarak belirlenmiştir. Daha sonraki yaşlarda bu farklılık giderek kapanmıştır.

Yine İngiltere'de 1997 yılında yapılan bir kesitsel çalışmada VKİ'nin 25'ten büyük olduğu durum obezite olarak kabul edilmiş ve 13-14 yaş obezite prevalansı %6.3 olarak belirlenmiştir. Bulgaristan'da yapılan bir çalışmada obezite RA'nin %120'den yüksek olması şeklinde kabul edilmiş ve 0-1 yaş grubunda %3, 1-3 yaş grubunda %5.8 ve 3-7 yaş grubunda ise %2.9 olarak bulunmuştur (32).

Tüm bu çalışmalarda metodlar ve obezite belirlemede kullanılan kesme değerlerinde farklılıklar vardır. Bu nedenle çalışmaları yorumlamak ve karşılaştırmak güç olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çocuklar üzerinde gerçekleştirilen geniş bir çalışmada gayri safi kişi başı gelir düzeyleri 110\$ ile 3500\$ arasında değişen 50 ülke incelenmiştir. Bu ülkeler arasında 1993 senesi itibari ile kişi başı geliri 1980\$ olan Türkiye de yer almıştır. Bu 50 ülkeden 32'sinde obezite prevalansı beklenen değer olan %2.3'ün altında kalmıştır. En yüksek obezite prevalansı %12.5 ile Özbekistan'da ve %7.5 ile Mısır'da gözlenmiştir. 1993 verilerine göre Türkiye'de gözlenen obezite prevalansı ise %2.2 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışma'da Amerika Birleşik Devletleri'nde okul öncesi obezite prevalansı %3.1 olarak verilmiştir (2).

Afrika'da yapılan bir çalışmada erkeklerde obeziteye neredeyse rastlanmamasına rağmen menarş sonrası kızlarda VKİ'e göre %16.7 ve TCK'a göre ise %11.1 obezite prevalansı saptanmıştır (36).

Hong Kong'da yapılan başka bir çalışmada 3-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda obezite prevalansı erkek çocuklar için %11.8, kız çocuklar için

%8.93 ve toplam çocuklar için ise %10.8 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre 5 yaşından sonra obezite prevalansında artış olduğu ve erkeklerde 11 ve kızlarda ise 8 yaşında en yüksek seviyeye ulaştığı belirtilmiştir (37).

Suudi Arabistan'da sadece erkek çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada obezite prevalansı %15.8 olarak bulunmuştur. Kuveyt'te yapılan bir başka prevalans çalışmasında ise okul öncesi çocuklarda obezite prevalansı %8.2 olarak kaydedilmiştir (38,39).

### **2.3. Obezitenin Sınıflandırılması**

Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etiolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılmaktadır (40,41,42).

#### **2.3.1. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite**

a) Hiperplastik tip (hipersellüler) obezite: yağ hücre sayısının artışı şeklinde olup, genellikle çocukluk çağında başlar. Ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

b) Hipertrofik tip obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır, fakat yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde başlayan ve gebelerde oluşan obezite bu tiptedir.

#### **2.3.2. Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obezite**

a) Android tip obezite (abdominal/santral): Yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir. Erkeklerde görülen obezite tipidir.

b) Gynoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu kalça ve uylukta birikmiştir. Kadınlarda görülen obezite tipidir.

### 2.3.3. Etiyolojiye göre obezite

a) Basit obezite (ekzojen obezite): Obez çocukların büyük bir bölümünde altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit veya ekzojen obezite olarak isimlendirilir. Basit obezitesi olan çocukların az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitelerde ağrıları mevcuttur (17). Beslenme öykülerinde çok miktarda şekerli, yağlı gıda ve hazır yiyecekler tükettikleri öğrenilir.

b) Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

- Hipotalamik bozukluklar
- Fröhlich Sendromu
- Travma
- Tümör (kraniyofaringioma)
- Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)
- İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)
- Cushing Hastalığı ve Sendromu
- Hipotiroidizm
- Büyüme hormonu eksikliği
- Psödohipoparatiroidizm
- İnsülinoma, hiperinsülinizm
- Polikistik Over Sendromu
- Hipogonadal Sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu)

c) İlaçlar

- Glukokortikoidler
- Amitriptilin
- Fenotiazin
- Östrojen, progesteron
- Lityum

2.3.4. Genetik Sendromlarla birlikte olan obezite

- Prader Willi Sendromu (PWS)
- Bardet-Biedl Sendromu
- Cohen Sendromu
- Carpenter Sendromu
- Turner Sendromu
- Alström Sendromu
- Beckwith-Wideman Sendromu
- Down Sendromu
- Borjeson-Forssmann-Lehmann Sendromu
- Albright Herediter Osteodistrofisi (AHO)
- Delesyon 2q37
- Delesyon 6q16.2
- Maternal uniparental dizomi mUPD kromozom 14
- Miksoplidi
- Ahmad (MRXS7) Sendromu

- PWS-Frajil X (Prader-Willi Sendromuna benzer Frajil X Sendromu)
- Atkin-Flaitz Sendromu
- Clark-Baraister Sendromu
- MEHMO Sendromu

## **2.4. Obezitede Risk Faktörleri**

### 2.4.1. Genetik faktörler

Ailedeki şişmanlık, çocukluk çağı obezitesi için en önemli risk faktörüdür (42). Aile ilişkisi çocuğu hem genetik hem de çevresel olarak etkiler. Her iki ebeveyn de fazla kilolu ise çocuklarının obez olma riski yaklaşık % 80 kadardır (43). Tek ebeveyn obez olduğu zaman bu risk % 40'lara düşmekte iken, iki ebeveynin normal kiloda olduğu durumlarda obezite riski %14 olarak saptanmıştır (43). Eğer anne ve baba obez ise, çocuklarının 3-10 yaş arasında fazla kilolu olma riski % 75'den daha fazladır. Tek ebeveyn obez ise bu olasılık % 25-50 olur. Bu istatistiksel veriler, erişkin obezitesini önleyebilmek için hayat standartı değişimi, erken tedavi ve müdahale açısından önemlidir (44).

Obezite riski intrauterin hayatta ve yaşamın erken döneminde başlar (16). İntrauterin büyüme geriliği ve büyümeyi hızlı yakalama obezite ve komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür (45). Obezitenin ailesel olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Stunkard ve arkadaşları, üvey aile ve çocukları arasında vücut yağ indeksleri açısından ilişki olmadığını göstermişlerdir (46). Biyolojik ailelerin VKİ'ları, birlikte yaşamasalar bile çocukların kilo durumları ile yakından ilişkilidir (46).

Genetik yapının önemi monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (47). Tek yumurta ikizlerinin VKİ'ları karşılaştırılmış ve önemli oranda benzer bulunmuştur (48). Vücut yağ oranının ve yağ dağılımının erişkinlerde kalıtımla aktarılması % 65-80'dir ve bu boy uzamasının aktarılmasına benzer (48). Faith ve arkadaşları, (49) 3-17 yaş arasında monozigotik ve dizigotik çiftleri içeren bir çalışmada vücut yağ yüzdesinde genetik etkilerin rol oynadığını göstermişlerdir. Bu analizle genlerin fenotip değişikliğinin % 75-80'ini etkilediği tespit edilmiştir. Yine aynı genetik komponentlerin enerji harcanmasında da rol oynadığı sanılmaktadır (48).

Bugün bağlantılı genler üzerinde durulmaktadır (48). Son yıllarda yeme davranışı fizyolojisi ve termogenez üzerinde yapılan çalışmalarda önemli ipuçları elde edilmiştir.

#### 2.4.2. Demografik faktörler

*Cinsiyet:* Kız çocuklarında obezite sıklığının erkek çocuklara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak bu durum ülkelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Obezite, İngiltere, İspanya, ABD ve Finlandiya'da kız çocuklarında daha fazla sıklıkta görülürken, İtalya ve Avusturya'da erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (50,51).

*Yaş:* Çocuklarda obezite gelişimi açısından riskli dönemler belirlenmiştir. Bunlardan ilk riskli dönem birinci yaştan ikinci 6 aylık dönemi, ikinci risk dönemi 4-6 yaşlar arası ve üçüncü risk dönemi ise pubertal dönemdir. Bir çocuğun hayatında ilk yılın ikinci döneminde meydana gelen obezite riski kalıcılığı

açısından önemlidir. Daha sonraki dönemlerde vücut yağ dokusu 6-8 yaşları arasında en düşük düzeyine yaklaşır ve ardından tekrar yağ dokusunda artış olur. Bu periyoda erken giren çocuklarda obezitenin kalıcı olma riskinde artış saptanmıştır. Üçüncü riskli dönem ise adölesan dönemidir. Bu dönemde kızlarda yağ dokusu artmakta, erkeklerde ise azalır. Bununla birlikte bu dönemde yağ dokusu kızlarda kalçada yoğunlaşırken erkeklerde ise santral yerleşim göstermeye başlar. Santral yağlanma kardiyovasküler sorunlar, hiperlipidemi, glikoz intoleransı ve hipertansiyon gelişimi açısından daha risklidir. Şişman kız ve erkek adölesanların, erişkin dönemdeki morbidite oranı, obez olmayan adölesanlardan yüksektir (50,51).

*Etnik Köken:* Çeşitli etnik gruplar arasında tam olarak açıklanamayan bir değişkenlik olduğu bildirilmiştir. Lynch ve arkadaşlarının Avustralya'da değişik etnik kökenli çocukların VKİ'lerini karşılaştırdıkları çalışmada Akdeniz kökenli olanların en fazla VKİ değerlerine sahip olduklarını, daha sonra sırası ile beyaz ırktan olanlar, karışık etnik kökeni olanlar ve en düşük VKİ'ne ise Asya kökenli olanların sahip olduklarını ortaya koymuştur. Maffei ve arkadaşları yine aynı ülkede yaptıkları çalışmada benzer çevresel faktörlerin etkisi altında olan çocuklarda farklı obezite prevalansları bulmuş, bunu genetik kökene dayanan etnik farklılığa bağlamıştır (50,51).

### 2.4.3. Çevresel Faktörler

**Prenatal Dönem:** Prenatal dönem obezite gelişiminde kritik ve duyarlı bir dönemdir. Annenin diyabetik olması, obez olması ve gebelik süresince aldığı kilo

çocukta obezite riskini arttırmaktadır (52). Erken hamilelik döneminde malnütrisyonu maruz kalan annelerin çocukları hayatın ilerleyen dönemlerinde daha fazla obez olma riskine sahiptirler. Benzer şekilde intrauterin dönemde hiperglisemiye maruz kalan çocuklar da ileriki dönemlerde glikoz intoleransı geliştirirler ve obezite riskleri artar. Bu değişikliklerin mekanizması aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte hayvanlar üzerinde yapılan araştırmada hamilelik süresince ciddi aşırı beslenme ve ciddi beslenme azlığının hipotalamik gelişim ve pankreatik beta-hücre gelişimini etkilediği saptanmıştır (53).

Postnatal Dönem: Doğum sonrasında obeziteyi etkilediği düşünülen olgulardan biri katı gıdalara erken geçmektir. Ancak katı gıdalara erken geçmenin çocukluk veya adölesan dönemde obeziteyle ilişkili olduğu gösterilememiştir (54,55). Anne sütünün obeziteden koruduğu yolundaki görüşler ise doğrulanamamıştır (56,57).

Aile yaşantısı ve yemek alışkanlıkları: Çocukluk çağında öğrenilen yemek yeme alışkanlıkları ve aktivite erişkin döneme de yansımaktadır (58). Dahası sadece anne ve baba değil arkadaş, kardeş ve akrabalarda yemek yeme alışkanlığı ve aktivite alışkanlığının edinilmesinde rol oynamaktadır (59,60). Annelerin şişman bebeklerin daha sağlıklı olduğuna, bebeklerin az yemesi nedeniyle önerilenden daha erken yaşta katı gıdaya geçmesi ve çocukların yiyeceklerle ödüllendirilmesi obezite riskini artırmaktadır (61).

#### 2.4.4. Sosyokültürel Faktörler

*Sosyo-ekonomik durum:* Çocukluk çağı obezitesi ile ailenin sosyoekonomik düzeyi arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış ancak kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar gelişmiş ülkelerdeki düşük sosyoekonomik durumdaki ailelerin çocuklarında obezitenin sık, gelişmekte olan ülkelerde ekonomik düzeyi yüksek ailelerde fazladır sonucuna gitmeye çalışmışlardır. Günümüzde mevcut olan çalışmalarla bu sonuçlara bilimsel olarak ulaşmamız mümkün değildir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yapılan obezite prevalans araştırmalarında gelişmekte olan 50 ülkeden 32'sinde obezite prevalansının %2.3'ün altında olduğu ve bu ülkeler için obezitenin bir sorun teşkil etmediği ifade edilmiştir. Ebeveynin eğitim durumu ve meslek sahibi olmaları ile obezite arasındaki ilişki için de farklı iddialar olsa da, zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (2, 3, 62, 63, 64, 65, 66). Türkiyenin dünya çapında kabul gören TURDEP (Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması) çalışmasında da ülkemizde eğitim düzeyi düşük ve dar gelirli grupta obezite prevalansı daha yüksek bulunmuştur (67).

Ailenin eğitim düzeyi: Anne ve babanın eğitimi ile obezite prevalansı arasındaki ilişki açıklığa kavuşmamıştır, bir grup çalışmada ters ilişki saptanmış, diğer bir grupta ise anlamlı bağlantı gösterilememiştir (66,67).

Aile yapısı: TURDEP çalışmasında hane halkı büyüklüğü ile obezite arasında ilişki saptanmamıştır (67).

#### 2.4.5. Biyolojik Faktörler

*Aile öyküsü:* Mossberg'in 500 çocuğu yaklaşık olarak 40 yıl takip ettiği çalışmadaki sonuçlara göre ailedeki obezite ve puberte yıllarında kilolarda fazlalık erişkin yaştaki vücut ağırlığının temel belirleyicisiydi. Ailede obezite öyküsünün varlığı ile çocukluk çağında obezitenin üç kat artmakta olduğu gösterilmiştir (68). Yapılan bir çalışmada hem anne hem de babanın obez olduğu durumda çocuğunun obez olma ihtimali %80, anne ve babadan sadece birinin obez olduğu durumda %40, hiçbiri obez değilse çocukta obezite olma riski %14 bulunmuştur (43). Clark ve arkadaşları da, obez anne ve babanın çocuklarının obez olmayanlara göre çocukluk çağının tüm dönemlerinde daha kilolu olduklarını 1976 yılında ortaya koymuştur (69). Garn ve arkadaşları, evlat olarak edinilen çocukların vücut ağırlığının biyolojik anne ve babaları ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (43).

**Doğumdaki Ağırlık:** Kramer ve arkadaşları, doğum VKİ ile çocukluk çağı obezitesi arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu göstermiştir (56). Locard ve arkadaşları, 5 yaşındaki obez çocuklar için doğum ağırlığının predispozan faktör olduğunu göstermişlerdir (70). Darcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez çocukların doğum ağırlığının obez olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar fazla bulunmuştur. Ancak düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ilk iki yılda büyüme atağının gereğinden fazla olması nedeniyle çocuklukta ve ileri yaş grubunda kalp-damar sistemi hastalıkları ve obezitenin ortaya çıktığı gösterilmiştir (71).

#### 2.4.6. Alışkanlıklar

*Beslenme:* İntrauterin dönemden itibaren bebeğin beslenme şekli, yaşamın daha sonraki dönemlerindeki beslenme alışkanlığını etkilemektedir. Süt çocukluğu dönemindeki karışık ya da yapay beslenme obezite riskini arttırırken, anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (72). Her ağlamadan sonra beslenme, tatlı ve unlu besinler verilmesi obezite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Öğün sıklığı ve düzeni de vücut ağırlığını etkileyen önemli bir faktördür. Günde tek öğün yiyen kadınlarda, yağ oluşumunu arttıran enzimatik değişikliklerin olduğu saptanmıştır (73). Günde üç veya daha fazla beslenen, öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (73). Öğün sayısı azaldığında, öğünde yenen miktar artmakta, dolayısıyla daha çok besin ögesi sindirim sisteminden emilmesine neden olmaktadır. Bu artış insülin yanıtını arttırarak yağ depolanmasını arttırmaktadır. Sık aralıklarla az yemek yeme ise insülin konsantrasyonunu düşürerek trigliserit sentezini azaltmaktadır (74). Kahvaltı yapmama, akşam öğününe ağırlık verme, öğün aralarında kalorisi yüksek yiyeceklerin tüketilmesi de obeziteye neden olabilen beslenme alışkanlıklarındandır (75). Obezitede en önemli etmen fazla yeme davranışıdır. İştah, beslenme kültürü ile ilgili olup bireyi alıştığı besini ve pişirme yöntemini seçmeye yönelmektedir. Devamlı birşeyler yeme, zoraki yeme, çok fazla yeme gibi davranışlara obezlerin 2/3'ünde, zayıflarınsa 1/3'ünde rastlanmıştır (76). Obeziteden korunabilmek için, çocukluk dönemlerinden itibaren diyetin dengeli ve yeterli olması, diyetteki doymamış yağ oranının, tuzun ve rafine karbonhidratların alımının azaltılması gerektiği üzerinde durulmaktadır

(76). Sonuç olarak, bireyler yaşamın erken dönemlerinde kazandıkları yeme alışkanlıkları doğrultusunda hareket ederler. Çocukluk döneminde kazanılan doğru olmayan beslenme alışkanlıkları obezite oluşumunda ve gelişiminde önemli rol oynar.

*Fiziksel aktivite:* Obezite sedanter yaşam biçiminin bir uzantısıdır (77). Obezite genellikle düşük fiziksel aktivite ile birliktelik göstermektedir. Düşük düzeyde fiziksel aktivitenin obezitenin nedeni olmaktan çok sonucu olduğunda düşünülebilir. Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürenler veya inaktif hale gelenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezitedir. Bu bir kısır döngüye yol açmakta ve hareketsizlik obezite nedeni olarak gözlenmekte, obezite ise hareket eksikliğine yol açmaktadır (77). Obezite tedavisine ilişkin çalışmalar incelendiğinde kilo kaybı sağlamada, egzersizin diyetle göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersizli diyet ile birleştirildiğinde yağ kaybını artırmakta ve yağsız doku kitlesini korumaktadır (78). Obezite oluşmasında, besin alımı kadar enerji harcaması da önemlidir. Endüstrinin makineleşmesi, ev işlerini kolaylaştıran aletlerinin çoğalması ve yaygınlaşması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanılmasının ve televizyon (TV) seyretmenin yaygınlaşması, aktivite ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (79). TV seyretmek ile obezite arasında pozitif ilişki bulunmuştur (80). TV seyretmek ile vücut yağ dağılımı ve total vücut yağı arasında bir ilişki olduğu da saptanmıştır (81). TV reklamları, kişinin tükettiği gıdanın nitelik ve niceliklerini etkilemekte, obeziteye yolaçan kötü diyet alışkanlıklarına neden olmaktadır. TV seyretme süresi boyunca kişilerin ana öğünlerine ek olarak ara öğün yaptıkları sıkça görülmüştür. Son yıllarda TV

izleyiciliğiyle tüketim arasında yapılan çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmuştur (82).

## **2.5. Obezite Patogenezi ve Enerji Dengesinin Regülasyonu**

Yağ tüm hücre membranlarının önemli bir bileşenidir. Prostaglandinler ve bazı hormonların sentezinde önemli rol oynar ve yağda eriyen vitaminleri çözücü işlev görür. Vücutta yağın biriktiği adipoz doku ise salgıladığı hormonlar nedeniyle bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir.

### **2.5.1. Hipotalamus-gastrointestinal sistem adiposit aksı**

Hipotalamusun ventromediyal, paraventriküler ve arkuat nukleuslarından yeme davranışından sorumlu bazı peptidler salgılanmaktadır. Yeme merkezi lateral hipotalamusta iken tokluk merkezi ventromedial nükleusta bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir bozukluk halinde (tümör, travma, cerrahi, radyasyon, enfeksiyon) devamlı yemek yeme durumu ve “hipotalamik obezite” gelişebilir. Nöropeptid Y (NPY) arkuat nukleustan sentezlenir ve etkisini paraventriküler nükleustaki NPY5 reseptörleri üzerinden gösterir. Sempatik aktiviteyi azaltır, parasempatik aktiviteyi artırır, iştahı uyarır. Yine NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar ve enerji harcanmasını azaltır. İştahı uyarıcı diğer faktörler arasında Adrenalin, Noradrenalin, Aldosteron, Dinorfin, Opioidler, Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, Galanin, İnsülin, Melanin yoğunlaştırıcı hormon, Agouti ve Agouti related peptid (AGRP) ve

Oreksin A ve B sayılabilir. Serotonin, Anorektin, Kalsitonin, Enterostatin, Vazopressin, Oksitosin, Somatostatin, Tiroid Uyarıcı Hormon (TRH), Dopamin, Kortikotrop uyarıcı hormon (CRH), Melanosit uyarıcı hormon (MSH), Ürokortin, Nörotensin, Kokain-amfetamin regüle transkript (CART) ve Bombesin, iştahı azaltan faktörler arasındadır. Yemek yemeye yanıt olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Glukagon like peptid-1 (GLP1) barsak mukozasından salgılanan, vagus yoluyla hipotalamusa etki ederek açlık hissini ve enerji alımını azaltan bir proteindir. Kolesistokinin (CCK) mide boşalmasını yavaşlatır ve CCK-B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Mideden salgılanan Ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Bu etkiden bağımsız olarak hipotalamusta besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır. Obezlerde, Ghrelin düzeyleri, yüksek İnsülin ve Leptin düzeyleri nedeniyle düşüktür. Leptin, Ob geni tarafından kodlanan, yağ doku ve plasentada sentezlenen bir peptiddir. Vücutta yağ doku miktarı arttığı zaman adipositlerden Leptin salınarak hipotalamustaki merkezler inhibe edilir, gıda alımı azaltılır ve enerji tüketimi arttırılır (83,84,85).

#### 2.5.2. Enerji harcanmasının azalması

İnsanlarda enerji tüketimi başlıca üç yolla gerçekleşir. Bazal metabolizma hızı tüm enerji tüketiminin %65-75'ini, gıdaların termik etkisi %15'ini, egzersiz ise %8-15 kadarını oluşturmaktadır. Metabolizma hızının azalması, fizik aktivite

azlığı ve diyetle alınan yağ içeriği yüksek gıdalara bağlı olarak yağ oksidasyonunun azalması obeziteye neden olmaktadır (83,84,85).

### 2.5.3. Yağ Hücreci

Adiposit olarak adlandırılır. Olgun adipositler enerji fazlasına büyüme (hipertrofi) ile cevap verirler. Aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadiposit haline geçer daha sonrada çoğalırlar (hiperplazi). Çoğu erişkin obezite formları hipertrofik yağ hücresi ve artmış lipoliz ile birlikte dir. Bu hastalarda genellikle santral tipte obezite ve insülin direnci temelinde metabolik bozukluklar bulunmaktadır. Genellikle çocuklarda görülen obezitede total yağ hücrelerinin sayısı artmıştır (hipersellüler obezite). Bu tablo periferik şişmanlıkla seyrederek ve VKİ genellikle 35 kg/m<sup>2</sup> üzerindedir. Vücutta yağın depolandığı beyaz yağ dokusunun yanı sıra bulunan esmer yağ dokusu, insanlarda başlıca toraksta; perikard çevresi ve sinoatrial düğümde, interskapular ve aksiller bölgede, derin servikal ve perirenal bölgelerde, sempatik zincirlerin çevresinde lokalizedir ve termogeneze sorumlu dur. Vücut ağırlığının %1'den azını oluşturur. Soğuğa adaptasyonu sağlar. Yoğun mitokondri, vasküler yapı, sitokrom ve diğer oksidatif pigment içeriği nedeniyle koyu renklidir. Bu dokuda hücre sel enerji yapımı iç mitokondriyal membranda gerçekleşmektedir. Burada bir proton gradiyenti yaratılarak ADP, ATP'ye dönüştürülür. Protonlar geri sızarsa bu gradiyent kaybolur ve enerji yerine ısı üretimi gerçekleşir. Gıda yıkımı ile enerji yapımı arasında bu ilişkinin kaybolması “uncoupling” olarak adlandırılır. Bu işlem için gereken “uncoupling proteinler” sadece esmer yağ

dokuda sentezlenmektedir. Esmer yağ dokusu zengin bir damarlanma ve sempatik inervasyona sahiptir. Üzerinde beta-3 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Esmer yağ dokusu obezitenin gerek diyet gerekse genetik olarak ortaya çıkan tipinin gelişmesinde önemli rol oynar. Gıdalar alındığı zaman metabolik hız artar ve bu sürede enerji tüketimi de artar. Gıdalara termojenik cevabın artması esmer yağ dokusu aktivitesinin artışı ile olur. Normal kişilerde alınan gıdalardan oluşan enerji aktivitelerde, ısı oluşumunda ve enerji depolanmasında kullanılır ve az bir kısmı yağ olarak depolanır. Obezlerde bu denge bozulmuştur (83,84,85).

Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinler şunlardır.

#### **a) Adiponektin**

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri polipeptiddir. Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği vardır. Yağ depolanması üzerine negatif feed back mekanizmaya sahiptir. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, T2DM ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tesbit edilmiştir. İskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır. Makrofajlardan TNF-alfa salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılar. Vasküler düz kaslarda depolanarak koroner arter hastalığına karşı koruma sağlar. Düşük adiponektin düzeyi insüline karşı direnci artırır (86,87).

## **b) Leptin**

16 kDa ağırlığında bir proteindir. Deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok dokudan sentezlenip salgılanır. Leptinin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır. İskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin sensitivitesini artırarak düşürür. Deneysel çalışmalarda glikozun adipositlerden leptin salınımı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca T lenfositleri apoptozisten korur. Pre-T hücrelerin proliferasyonunu artırır. T hücrelerin sitokin üretimini düzenleyen immünolojik fonksiyonları da vardır (88). Leptin geninde meydana gelen mutasyonlar fare modellerinde obezite, infertilite, hipotermi, soğuk intoleransı ve kolesterol yüksekliğine neden olmaktadır (89). Özata ve arkadaşları Leptin gen mutasyonlarının insanlarda obeziteyle olan ilişkisini Türk popülasyonunda göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada toplam 203 obez ve obez olmayan birey incelenmiş, serum leptin düzeyi düşük ve VKİ'si 55,8 kg/m<sup>2</sup> olan bir bireyde Leptin geninin 105'inci ekzonunda homozigot tek nokta mutasyonu tespit etmişlerdir. Mutasyon tespit edilen hastanın aile bireylerinden, serum leptin düzeyi düşük ve obez olan iki kişide daha homozigot Leptin gen mutasyonu tespit etmişlerdir. Ailenin heterozigot mutasyon taşıyan diğer bireylerinde obezite ve serum leptin düzeyi düşüklüğü saptanmamıştır. Ailede mutasyonu heterozigot taşıyanların leptin düzeylerinin normal olması ve obez olmamaları mutasyonların çekinik kalıtmımlı monogenik obeziteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (90).

### **c) Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF alfa)**

TNF-alfanın obezite ve insülin rezistansı ile artışa geçtiği görülmüştür. Böylece TNF-alfanın obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine etkisini inhibe eder. Kilo kaybı ve diyabet tedavisi ile düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Ayrıca TNF-alfa pankreas hücrelerine toksik etki yapar. İnflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu artırır, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır (91).

### **d) Interlökin-6 (IL-6)**

Visseral yağ dokusundan salgılanan IL-6 obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini artırdığı düşünülmektedir. Trigliserid sekresyonu ve prokoagülan madde sentezini düzenler. Yine koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelial adezyon moleküllerini artırdığı gözlenmiştir (92).

### **e) Resistin**

12.5 kD ağırlığında bir proteindir. Obezite ile artan resistinin adiponektinin aksine farelerde insülin rezistansına ve Tip 2 diyabete yol açtığı görülmüştür. Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (93).

#### **f) Adipsin**

24 kD ağırlığında, yağ hücrelerinden salınan proteazdır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi düzenler. Anoreksiya nervosada düzeyi düşüktür. Besin alımı ile düzeyinin tekrar yükseldiği izlenmiştir. Aşırı kilolu insanlarda düzeyi yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur (94).

#### **g) Asilasyon Situmulating Protein (ASP)**

ASP, yağ asidi kullanımını uyarmaktadır. Adipsin yağ hücrelerinden sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada ASP'ye çevrilir. ASP glukoz taşıyıcı veziküllerin yağ dokusundan ve kas hücrelerinin membranlarına geçişini sağlar. ASP eksikliğinde dolaşımdaki yağ sitleri ve trigliserid sentezi artar (95).

#### **h) Aqpaq**

Yağ dokusundan salgılanan Aqpaq glikoz metabolizmasını düzenler. Farelerde açlık esnasında arttığı ve beslenme ile düştüğü izlenmiştir (95).

#### **ı) Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1)**

Plazminojenin aktive olmasını inhibe ederek vasküler homeostazda rol alır. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Koroner arter hastalığında yüksek düzeyde saptanmıştır. Serum PAI-1 seviyesi kilo kaybı ve metformin alımı ile düşer (96).

### **i) IL-1 Beta**

Yağ dokusu makrofajlardan salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonunu sağlar. ICAM (hücre içi adezyon molekülü-1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adezyon moleküllerinin sentezini artırır (95).

### **j) IL-10**

Adipoz dokudan da sentezlenebilen bir sitokindir. Obezite ile düzeyinin arttığı izlenmiştir (95).

### **k) Apelin**

Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Anjiogenik rolü vardır. Kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte artışı gözlenir (95).

### **l) Visfatin**

Özellikle visseral yağ dokusundan sentezlenen visfatin, insülin reseptörüne bağlanarak aktive olur (95).

### **m) Renin anjiotensin sistemi**

Adiposit renin anjiotensin sistemi, adiposit farklılaşması ve lipid depolanması üzerinde parakrin ve otokrin yollarla adiposit büyüklüğünü ve enerji

depolanmasını düzenlemektedir. Adiposit renin anjiyotensin sisteminin obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkide etkili olduğu düşünülmektedir (95).

Bunların dışında, Metallothionein, FIAF (yağlanmayla indüklenen adipoz faktörü), Lipoprotein lipaz, Kolesterol ester transferaz, Adiponutrin, Relaksin, yağ dokusundan sentezlenen diğer önemli adipokinlerdir (95, 96).

Yapılan çalışmalar yağ dokusunun aktif bir salgı organı olduğunu göstermektedir. Adipositlerden salgılanan adipokinler inflamasyon ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Bu nedenle adipokinlerin daha iyi anlaşılması diyabet ve karaciğer yağlanmasına yol açan mekanizmaların anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

#### 2.5.4. Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivitesinin Azalması

SSS enerji tüketiminin üç major komponenti olan istirahat metabolizma hızı, gıdaların termik etkisi ve fizik aktivite düzeyleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda obez kişilerde SSS aktivitesi düşük bulunmuştur (85).

### 2.6. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar

Obezite tehlikeli sonuçlara yol açabilecek bir hastalıktır; 5-15 yaş grubunda obez olan çocukların %65'i en az bir kardiyovasküler risk faktörü, %25'i iki ya da daha fazla risk faktörü taşımaktadır (97). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada obez çocukların %25'inde ve obez adolesanların %21'inde glukoz toleransı bozuk bulunmuştur (98). Mortalite ve morbidite artışına neden olan birçok kardiyovasküler risk faktörü, obez çocuk ve adolesanda erken yaşta saptanmaktadır. Çocukluk çağı obezitesinde total kolesterol, trigliserid, LDL-

kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinde artış buna karşılık HDL-kolesterol düzeyinde ise azalma saptanmaktadır (99). Kilo kaybı ile birlikte serum trigliseridi azalırken HDL-kolesterol artar, serum total kolesterolü ve LDL-kolesterol de ise kısmi azalma görülebilir.

Bogalusa Kalp Çalışması'nda obez adolesanların erişkin dönemde hipertansif olma riskinin 8.5 kat arttığı gösterilmiştir (99). Obezitede hipertansiyona neden olan faktörler arasında; hiperinsülinemi, sempatik sinir sistem aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle obez adolesanlardaki kan basıncı sodyum alımına hassastır. Obez olan ve olmayan adolesanlar tuzlu diyetten tuzsuzaya geçince; obez olanlarda kan basıncının daha belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (100).

Gastrointestinal sistem komplikasyonlarında primer bulgu kolelitiazistir. Etkilenen ikincil organ karaciğerdir ve karaciğerde steatozis obezitede karakteristiktir. Steatozis hiperinsülinemiye bağlı olarak artmış VLDL üretimi ile ilgilidir. Obez çocukların %20-25'i artmış transaminaz düzeyleri ve ultrasonografik bulgularla steatohepatit bulgular gösterir (101).

Solunum sistem komplikasyonlarında obezitenin solunum fonksiyonları üzerindeki temel etkisi diyafragma üstüne artmış abdominal basınç sonucu, artmış rezidüel volümdür (102). Ayrıca obezite ilişkili uyku apnesi ciddi problem oluşturabilmektedir.

Endokrin sistem komplikasyonları olarak ise T2DM ile obezite arasında güçlü bir ilişki vardır. T2DM'lerin %80'inden fazlası obeziteye

bağlanabilmektedir. 20 kg'lık kilo alımı ile T2DM riski 15 kat artarken, 20 kg'lık kilo kaybı ile DM riski sıfıra inmektedir (100). Obez kızlarda menstrüel anomaliler daha sık görülür. Menstrüasyon genellikle vücut ağırlığı 31 kilografa ve vücut yağı %22 ye ulaştığı zaman başlar. Bu nedenle obez kızlarda erken menarş genellikle 10 yaşın altında görülürken aynı zamanda geç menstrüasyon veya amenore de obez kızlarda görülebilir. Obezite ile birlikte olan amenore ya da oligomenore, insülin rezistansı, hirsutizm, akne, akantozis nigrikans polikistik over sendromunu oluşturur (100,103). Obez erkeklerde ise obezitenin derecesi ile ilişkili olarak serum total testosteron düzeylerinde azalma, estradiol ve estron düzeyinde artma görülebilmektedir (100).

Nörolojik komplikasyonlar olarak yapılan çalışmalarda ideal ağırlığın %10'undan daha fazla olanlarda psödotümör serebri riski 14 kat, ideal ağırlığı %20'sinden daha fazla olanlarda 20 kat daha fazladır (100).

Ortopedik komplikasyonlar; obez çocuklarda görülen ortopedik problemlerde, çocuklarda yumuşak kartilajinöz kemiklerin ve birleşmemiş büyüme çizgilerinin bulunması etkilidir. Kapital epifiz kayması olanların üçte ikisinin obez olduğu saptanmıştır. Osteoartrit özellikle diz ve bileklerde, artmış vücut ağırlığının sebep olduğu travma ile ilgili olarak obezlerde artmıştır (102).

Kanser riski; erişkinlerde artmış yağ alımı ve obezite, artmış meme, uterin, servikal, kolon, prostat ve pankreas kanseriyle ilişkilidir. Kanser riskinde artışın nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte, yağlı diyet alımı ile ilişkili olarak n-6 poliansatüre yağ asitleri ile artmış östrojen ve safra asit üretiminin katkısı olduğu düşünülmektedir (102).

Psikososyal komplikasyonlar; obez çocuklar çoğunlukla psikolojik stres altındadır. Obez adölesanlarda, depresyon, kendisine olan saygının yitilmesi, başkaları tarafından küçük görülme, nefret edilme ve bozuk vücut imajı ile ilgili psikolojik rahatsızlıkların, obez olmayanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (104).

Çocukluk döneminde obezite gelişimi ileriki yaşamda kardiyovasküler risk için majör belirleyicidir. Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemlidir. Çocukluk döneminde aşırı kilolu olmak ileri yaşlarda da aşırı kilolu olunacağına kuvvetli bir göstergesidir. Fazla vücut ağırlığı kardiyovasküler ölüm riskini erişkin dönemde artırmaktadır (105). Vücut ağırlığının büyük bölümü yağ dokusundan oluştuğu için yağ dokusunun interstisyel boşluğunda önemli miktarda sıvı vardır ve eğer kana mobilize olursa kan hacminin regülasyonunda önemli olabilir (106).

Aşırı vücut ağırlığını hareket ettirme gereksiniminden dolayı herhangi belirli bir aktivite düzeyinde kardiyak iş yükü obez bireylerde non obez bireylere göre daha yüksektir. Obez kişilerin kardiyak debisi daha yüksek ve total periferik direnci daha düşüktür, bunun yanında kalp hızı genellikle değişmez. Yüksek kardiyak debi fazla yağ dokusu nedeniyle oksijen tüketiminde artmaya karşı geliştirilmiş bir adaptasyondur (107). Obezitede kan hacmi ve kardiyak debideki artış, aşırı vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır (106). Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmini arttırarak sol ventrikül dilatasyonunu indükler. Dilate odacık hacmi sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız düzeyde artar. Sonuçta miyokard kontraktıl elemanlarını ve takiben miyokard kitlesini arttırarak

adapte olur, bu sürecin son ürünü sol ventrikül hipertrofisidir, genellikle eksantrik tiptedir (106). Çocuklarda da sol ventrikül hipertrofisi çeşitli kardivasküler hastalıklar açısından önemli bir tanı ve prognoz göstergesidir (108,109). İleride gelişebilecek kardiyak hastalığı önleyebilmek için çocukluk dönemindeki sol ventrikül kitlesi artışları önemli bir bulgudur. Yüksek tansiyonlu hem çocuk hem de yetişkinlerde sol ventrikül duvar kalınlığı daha fazladır ve miyokard performansı daha yüksektir. Mahoney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre çocuklarda sol ventrikül kitlesi küçük tansiyon artışlarında bile yükselmektedir (110). Özellikle erişkinlerde; obezite ile birlikte hipertansiyon genellikle birlikte görülür. Obezite kardiyak ön yükü artırır, hipertansiyon ise kardiyak ard yükü artırır. Obez, hipertansif bir bireyin kalbi artık ikili bir yükü karşı karşıyadır ve bu erken sol ventrikül disfonksiyonuna ve prematür kalp yetersizliğine neden olabilir (106). Framingham Kalp Çalışmasında obezite ile sol ventrikül kitlesi arasında önemli düzeyde korelasyon bulunmuştur. Obez hipertansif hastalarda, vücut ağırlığının yüzde 10'luk bir kaybı kan basıncını düşürmekle kalmayıp ayrıca sol ventrikül duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitlesini de azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kilodaki değişikliklerin kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak, sol ventrikül kitlesinde değişikliklerle doğrudan ilişkili olduğu, yapılan başka bir çalışmada gösterilmiştir (106). Sol ventrikül hipertrofi patogenezinde renin-angiotensin-aldosteron sistemi de yer alır ve kilo azaltımı plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeylerini düşürebilir (106). İnsülin direnci, diyabetli olmayan normotansif obez kişilerde sol ventrikül kitlesinin artmasında bağımsız risk faktörüdür (106). Obezitenin eksantrik hipertrofisi hipertansiyonun konsantrik

hipertrofisi gibi diyastolik dolum paterninde bozulmaya yol açar (107). Bozulmuş sol ventrikül kompliansının obez erişkin hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir (105). QTc intervalinin uzaması ventriküler aritmiler ve ani ölüm için bir risk faktörüdür. VKİ ile QTc arasında korelasyon vardır. Anormal QTc ile VKİ arasındaki ilişki şiddetli obez hastalarda daha belirgindir (106).

## **2.7. Obeziteyle ilişkili genler ve MC4R**

Obezite yol açtığı sağlık problemleri ve toplumda artan görülme sıklığı nedeniyle birçok genetik araştırmanın da konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda obeziteyle ilişkili birçok gen bulunmuştur (111). Obeziteyle ilişkili genler ve kromozomdaki lokalizasyonu tablo 4' de verilmiştir.

**Tablo 4.** Obeziteyle ilişkili genler

Genin sembolü	Genin Adı	Kromozomdaki lokalizasyonu	Baz çifti olarak genin büyüklüğü (bp)
AGRP	Agouti related peptide	16q22	1242
ADIPOQ	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing	3q27	15789
BBS1	Bardet-Biedl syndrome 1	11q13	22965
BBS2	Bardet-Biedl syndrome 2	16q21	33895
ARL6	BBS3, ADP-ribosylation factor-like 6	3q11.2	33778
BBS4	Bardet-Biedl syndrome 4	15q22.3-q23	52281
BBS5	Bardet-Biedl syndrome 5	2q31	27172
MKKS	BBS6, McKusick-Kaufman syndrome	20p12	29029
BBS7	Bardet-Biedl syndrome 7	4q27	46005
TTC8	BBS8, tetratricopeptide repeat domain 8	14q31.3	53354
CARTPT	Cocaine-and amphetamine-regulated transcript	5q13.2	1878
CNR1	Cannabinoid receptor 1	6q14-q15	5469
CPE	Carboxypeptidase E	4q32.3	119388
GHRL	Ghrelin/obeztatin preprohormone	3p26-p25	5111
GHSR	Ghrelin receptor, growth hormone secretagogue receptor	3q26.31	3252
GCG	Glucagon, glucagon-like peptide 1 (glucagon/GLP1/GLP2/ GRPP)	2q24.2	9369
GLP1R	Glucagon-like peptide 1 receptor	6p21	38903
HTR2A	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A	13q14-q21	62662
HTR2C	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C	Xq23	326073
JAK2	Janus kinase 2 (a protein tyrosine kinase)	9p24	142750
LEP	Leptin	7q32	5637
LEPR	Leptin receptor	1p31	212190
MC4R	Melanocortin 4 receptor	18q22	998
NPY1R	Neuropeptide Y receptor Y1	4q31.3-q32	8631
NPY5R	Neuropeptide Y receptor Y5	4q31-q32	7995
PLIN	Perilipin	15q26	14987
POMC	Proopiomelanocortin	2p23	7664
SOCS3	Suppressor of cytokine signaling 3	17q25.3	3294
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	17q21	75170
TUB	Tubby homolog	11p15.4	67472

### 2.7.1. MC4R

Melanokortin reseptörü family A, rhodopsin-like GPCRs (G Protein-Coupled Receptors) sınıfına girmektedir (112). Melanokortin reseptörleri, MC1R'den MC5R'ye kadar 5 alt reseptör sınıfına ayrılırlar (Tablo 5). Bu

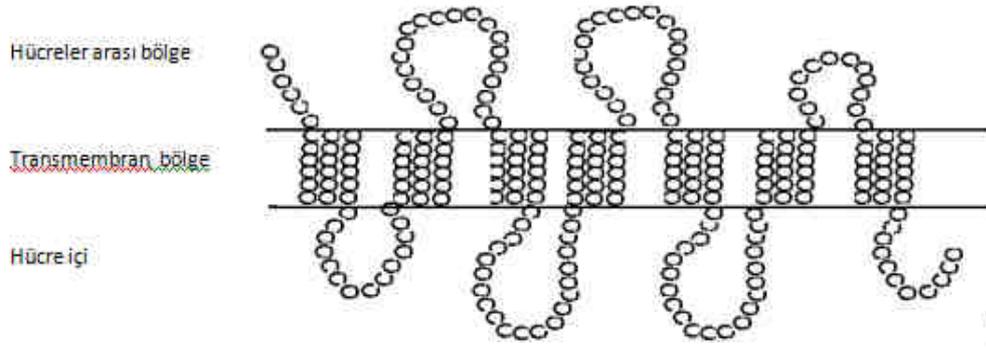
reseptörlerden MC1R,  $\alpha$ -MSH'in (alfa melanosit uyarıcı hormon) klasik reseptörüdür ve pigment oluşumunu regüle eder. MC2R, adrenal kortekste bulunur ve ACTH (adrenokortikotropikhormon) tarafından uyarılır. Bunun sunucunda adrenal steroidler üretilir ve adrenal kortekste büyüme gerçekleşir. MC3R ve MC4R esas olarak nöronlarda bulunan melanokortin reseptörleridir ve beyinde eksprese olurlar. MC4R, beyinde MC3R'ye göre daha geniş dağılımı vardır. MC4R, beyin korteksinde, talamusda, hipotalamusda, beyin kökünde ve spinal kanalda bulunur. MC5R ise çeşitli periferel dokulardaki egzokrin bezlerin fonksiyonunda rol alır. Melanokortin reseptör tipleri ve bulunduğu dokular Tablo 5'de gösterilmiştir. Tüm Melanokortin reseptörleri ligandları ile uyarıldıklarında hücrede cAMP düzeylerini arttırarak etki gösterirler (113,114). MCR'nün ligandı POMC'nin (pre-prohormon proopiomelanokortin) posttranslasyonel olarak işlenmiş ürünleridir (115).

**Tablo 5.** Melanokortin reseptörlerinin tipleri ve bulunduğu dokular

Reseptör tipleri	Eksprese edildiği dokular
MC1R	Deri, monosit, plasenta, testis, ovaryum beyin
MC2R	Böbreküstü, deri, testis
MC3R	Beyin (hipotalamus), plasenta, bağırsak, kalp, testis
MC4R	Beyin
MC5R	Deri, böbreküstü, yağ doku, lenfosit, akciğer, böbrek, ovaryum, uterus, testis

MC4R geni, ilk kez 1993 yılında klonlanmış ve kromozomal yerleşimi 18q21.3 olarak belirlenmiştir. Gen 999 baz çifti (bç) uzunlukta olup 333

aminoasitlik bir protein kodlamaktadır. Reseptör hücre zarını 7 kez geçmektedir (116, 117) (Şekil 1). Genel olarak melanokortinler, ifadelendikleri dokulara bağlı olarak, davranış, öğrenme, bellek, kardiyovasküler sistemin kontrolü, vücut ısısının düzenlenmesi, prolaktin ve lüteinleştirici hormon gibi nörohormonal ajanların ve biyojenik aminlerin salınmasını etkilemektedir (117).

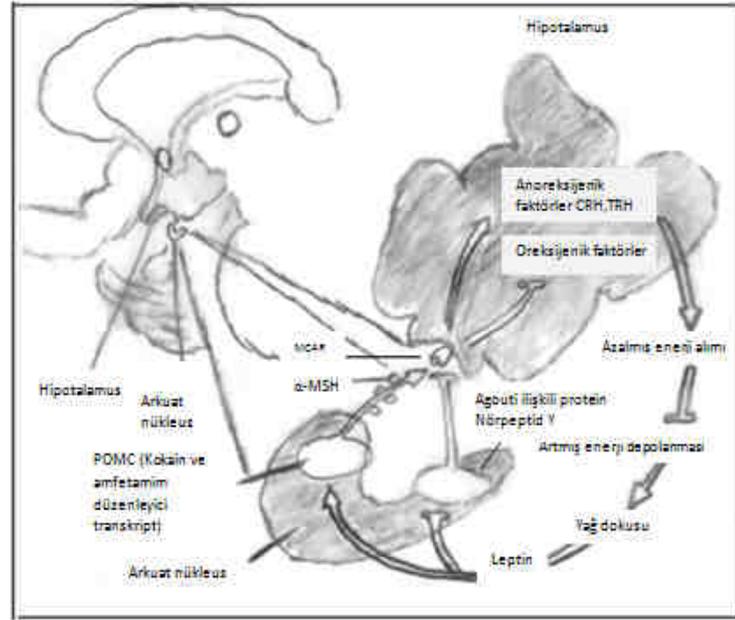


**Şekil 1.** MC4R'ün hücre zarındaki yerleşimi

Hipotalamik melanokortin reseptörlerinin agonistlerinin intraserebroventriküler uygulaması, hiperfajik fare modellerinde beslenme davranışının uyarılmasına yol açarken antagonistlerinin uygulaması beslenme davranışının engellenmesine yol açmaktadır. Memeli türleri arasında melanokortin reseptörlerinin homolojisi %75-94 arasındadır. Bunlar arasında en iyi korunmuş olanı MC4R'dir (118).

Yağ dokusunda artan yağ oranı leptin üretimini tetiklemektedir. Artan leptin hormonu hipotalamustaki arkuat nükleusta bulunan nöronlar uyarmaktadır,

aynı zamanda iştahı baskılayıcı hormonlardan  $\alpha$  MSH düzeyleri de artmaktadır. Yağ hücrelerinden salınıp santral sinir sistemine ulaşan leptin hormonu arkuat nükleusta bulunan iştah arttırıcı hormonlardan agouti ilişkili protein nöropeptid Y hormonunu baskılar. Artan  $\alpha$  MSH hipotalamustaki MC4R'üne bağlanarak hipotalamusta iştahı azaltıcı yönde etki gösteren CRH (kortikotropik uyarıcı hormon) ve TRH (tirotropik uyarıcı hormon) düzeylerini artırır (119) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Hipotalamusta iştahın düzenlenmesi.

Farooqi ve arkadaşları, MC4R bozukluğuna eşlik eden bir fenotip tanımlamışlardır. Bu fenotipe sahip bireyleride aşırı yemek yeme alışkanlığı, hiperinsülinemi, hızlı boy uzaması ve yaşlarına göre artmış kemik mineral dansitesi vardır (120).

### 2.7.2. MC4R mutasyonu

MC4R mutasyonu, ilk defa 1998 yılında dominant kalımlı herediter obezite nedeni olarak tariflenmiştir. Yapılan çalışmalarda erişkin obezlerde prevalansı 0,50% iken obez çocuklarda bu oran 6,0%'ya kadar çıkmaktadır. En sık görülen monogenik obezite nedeni olmasıyla da ön plana çıkmaktadır (121). Reseptördeki missense mutasyonlar reseptörün yapısını bozmakta ve reseptörün fonksiyonunu etkilemektedir. Fonksiyon kaybı ya da kusuru bulunan bir protein ürünü sentezlendiğinde, bu protein normal allelin fonksiyonunu bozarak anormal fenotipe neden olmaktadır. Bu durum dominant negatif etki olarak bilinmektedir (80). Genin penetransı kısmi olup (mutasyon her zaman obeziteye neden olmaz), ekspresivitesi (benzer mutasyonların farklı ağırlıkta obeziteye neden olması) değişiktir. MC4R'ninde üyesi olduğu G proteini ile eşleşen reseptör ailesi görevlerini gerçekleştirmek için zarda dimer oluşturmaktadır. Ancak reseptörlerden bir tanesi kusurlu olduğu zaman oluşan dimerde sağlam reseptör, dominant negatif etki sebebiyle fonksiyon gösterememektedir. Homozigot bireylerde daha şiddetli obeziteye neden olmakla birlikte reseptörün normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için her iki allelinde normal fonksiyonlarını yapabilmesi gerekmektedir. Bu nedenle heterozigot bireylerde de homozigotlarda ki kadar olmasa da obezite görülmektedir (120,121,122,123).

#### 2.7.2.1. Mutasyon tipleri:

Sınıf 1 olarak gruplandırılan değişiklikler null mutasyonlar olarak adlandırılır. Bu sınıftaki mutasyonlar sonucu hücre yüzeyinde ya hiç reseptör

proteini oluşmaz ya da oluşan protein çok çabuk degrade olur. W16X, Y35X, L64X bu sınıfta bulunan mutasyonlardır (124).

Sınıf 2 olarak adlandırılan mutasyonlar reseptörün hücre iç kısmında meydana gelen mutasyonlardır. MC4R’ünde meydana gelen mutasyonların çoğu bu sınıfta yer almaktadır. S58C, N62S, P78L, N97D, G98R, I102S, L106P, I125K,R165Q, R165W, L250Q, Y287X, C271Y, P299H, I316S, I317T ve çerçeve kaydırıcı mutasyonlar bu sınıfta bulunan mutasyonlardır (124).

Sınıf 3 mutasyonlar MC4R’ünün ligandına bağlanmasında azalmaya neden olan mutasyonları içermektedir. I137T, N97D, L106P, I125K ve I316S bu gruptaki mutasyonlardır (124).

Sınıf 4 mutasyonlarda reseptörün hücre yüzeyinde ifadeleneğinde, ligandına olan bağlanma eğiliminde ve reseptörün hücre içi kısmında herhangi bir bozukluk olmamakla birlikte reseptörün aganisti ile uyarılmış hücre içi ikincil sinyal iletiminde bozukluk vardır. I137T, A175T, V253I, V253I ve EC50 bu bölgede bulunan mutasyonlardandır (124).

Sınıf 5 mutasyonlarda ise reseptörün hücre yüzeyinde ifadeleneğinde ligandına olan afinitesinde ve ikincil haberci ileti yolunda bozukluk olmamaktadır. Bu tip mutasyonlar yabanıl tip gibi davranmaktadır. Bu sınıftaki değişiklikler polimorfizm olarak değerlendirilmiştir. D37V, P48S, V50M, I170V ve N274S bu bölgede yer alan mutasyonlardır (124).

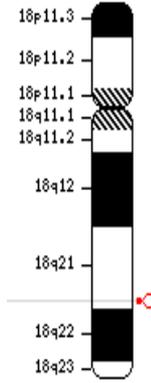
Birçok araştırmacı grubu MC4R ile ilgili çeşitli mutasyonlar tanımlamıştır. Gotoda ve arkadaşları (125), yaptıkları çalışmada ilk kez Val103Ile mutasyonunu tanımlamışlardır. Hinney ve arkadaşları (126), obez Alman çocuklarda yaptıkları

başka bir araştırmada diğer gruplarca (125,127,128,129,130) tanımlanan Val103Ile mutasyonuna ek olarak 211. nükleotid pozisyonunda 4 bç'lik yeni bir delesyon, 35. nükleotid pozisyonunda anlamsız mutasyon, 37, 78, 112, 165, 317. aminoasit pozisyonlarında yanlış anlamlı mutasyon, 137. aminoasit pozisyonunda eş anlamlı mutasyonları tanımlamışlardır. Berthelie ve arkadaşları (131), İngiliz obez çocuklarla yaptıkları çalışmada üç yeni mutasyon tanımlamışlardır. Bunlar Ser127Leu, Ala244Glu ve Pro299His'dir. Gu ve arkadaşları (129), 190 hastalık bir çalışma grubunda birer hastada Thr112Met ve Ile137Thr mutasyonlarını ilk kez tanımlamışlar buna ek olarak daha önce tanımlanan Val103Ile mutasyonunu da 9 hastada tanımlamışlardır. Jacobson ve arkadaşları (132), daha önceden tanımlanan Val103Ile, Thr112Met ve Ile251Leu mutasyonlarına ek olarak sırasıyla -184, -178 (iki farklı mutasyon), -65, 171 (delesyon), 305, 468, 606, 636, 719, 1101, 1123 no'lu nükleotidlerde yeni mutasyonlar belirlemişlerdir. Farooqi ve arkadaşları, 500 bireyi kapsayan bir çalışmada bireylerin 30'unda MC4R'de mutasyon bulmuşlardır (120).

Bunlardan üçü Val103Ile, Thr112Met ve Ile251Leu'dir. Farooqi ve arkadaşları, başka bir çalışmasında 279. nükleotid pozisyonunda ilk kez GT insersiyonunu ve ek olarak Thr112Met, Asn62Ser, Arg165Glu, Val253Ile, Cys271Tyr mutasyonlarını tanımlamışlardır (133). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Mergen ve arkadaşları, bir hastada DNA dizi analizi yöntemiyle Asn274Ser mutasyonunu ilk kez tanımlamışlardır (134).

## 2.8. MC4R Yakın Bölge

Melanokortin 4 reseptörünü kodlayan gene yakın bölge olan rs17782313 ve rs17700633 bölgeleri de güncel olarak yapılan araştırmalarda monogenik obeziteyle ilişkili bulunmuştur (şekil 3) . Yine bu bölgedeki değişimler özellikle yağdan zengin aşırı beslenme davranışı, insülin direnci ve düşük HDL düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (16).



**şekil 3.** MC4R yakın bölgenin 18. Kromozom üzerindeki lokalizasyonu

## 2.9. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR, tüm genomik DNA gibi DNA dizilerinin heterojen bir şekilde bulunduğu bir DNA kaynağında bulunan hedef DNA dizilerinin seçici olarak in vitro çoğaltılması için kullanılan çok hızlı ve çok yönlü bir metottür. Hedef diziler, amplimer adı verilen ve hedef diziyeye özgü primerler aracılığıyla çoğaltılmaktadır. Denatüre olmuş DNA'ya primerlerin eklenmesini takiben, primerler hedefe bağlanmaktadır. Reaksiyonun oluşması ve devamı için gerekli bileşenlerin (Taq DNA polimeraz, deoksi Nükleozid Trifosfat, Mg<sup>++</sup>) varlığında,

hedef bölgenin sentezi başlar ve devam eder. Oluşan yeni DNA'lar bir sonraki reaksiyon için kalıp görevi görmektedir. Yaklaşık 25 döngü sonrası hedef DNA  $10^6$  kez çoğaltılmış olmaktadır (135).

### **2.10. Kesilmiş parçaların uzunluk polimorfizmi (RFLP)**

Restriksiyon enzimleri DNA'da spesifik tanıma bölgelerine sahiptir. Genomik DNA'daki dizi değişimleri belli tanıma bölgelerinin oluşmasına ya da yok olmasına yol açmaktadır. Bu sayede oluşan bir ya da daha fazla DNA parçasının boyutu değişik olmaktadır. Bu parçaların agaroz jel elektroforezinde görüntülenmesi bireyin genotipinin belirlenmesini sağlamaktadır. Bu metod geniş oranda tek nükleotid polimorfizmlerinin ve tek nokta mutasyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (135).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün'ün yöneticiliğinde, aynı bölümden Arş. Gör. Dr. Özgür Erkal'ın, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Peyami Cinaz, Prof. Dr. Aysun Bideci, Doç. Dr. Orhun Çamurdan, Uzm. Dr. Mehmet Boyraz'ın katılımı ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin (BAP) (01/2009-08 proje numarası) desteğiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 22/12/2008 tarihinde (No: 412) onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta ve yakınlarından yerel etik kurulunun onayladığı “bilgilendirilmiş gönüllü onam formu” ile onamları alınmıştır. Çalışmada BAP'ın 12.000 TL'lik bütçe desteği ile alınan sarf malzemeleri kullanılmıştır.

Bu çalışmaya, 2006-2009 yılları arasında Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde, obezite nedeniyle takip edilen ve obeziteye neden olabilecek genetik nedenler dolayısıyla Tıbbi Genetik AD'na danışılan yaşları 1-18 arasında değişen VKİ 95. persentil ve üzerinde olan 80 çocuk hasta; hasta grubu olarak, obezite sorunu olmayan yaşları yine 1-18 arasında değişen VKİ 85. persentilin altında olan 50 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen obez hasta grubunun açlık kan şekerleri açlık insülin değerlerine bakılmış ve insülin direncini saptamak amacıyla Homa IR değerleri hesaplanmıştır. Yine obez hasta grubunun HDL, LDL ve TG düzeyleri ölçülmüştür. Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinden bölümümüze danışılan obez hasta grubundan obeziteye neden olabilecek genetik sendromları ekarte edebilmek

amacıyla hastaların ayrıntılı öyküleri alınmış ve obeziteye neden olabilecek genetik sendromlara ait dismorfik özelliklerinin olup olmadığı ayrıntılı dismorfik muayene ile değerlendirilmiş, kromozomal düzeyde sayısal ve yapısal bozukluk düşünülen hastalardan karyotip analizi yapılmış, normal karyotipe sahip olmayan hastalar ile obeziteye neden olabilecek genetik sendrom düşündüren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca obeziteye neden olabilecek endokrin hastalığı olan çocuklar ve yine obeziteye neden olabilecek ilaç kullanımı olan çocuklar da bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplerde (5-10 ml) periferik venöz kan örnekleri alınmış ve bu örneklerden yüksek tuz konsantrasyonu ile çöktürme yöntemi ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Hastalardan ve kontrollerden elde edilen DNA örneklerinin ilgili bölgeleri uygun primerler aracılığı ile polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak amplifiye edilmiştir. Elde edilen amplifikasyon ürünlerine enzim kesimi yöntemi uygulanmış ve kesilen amplifikasyon ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi sağlanarak araştırılan bölgeler ait bantların görünür hale gelmesi sağlanmıştır.

Kromozom eldesi için gerekli görülen hastalardan heparinli tüplerde 5 ml periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Periferik kan kültüründen kromozom analizi için, iyi çözünürlükte bant paterni hedeflendiğinden (550 bant ve üzeri), yüksek çözünürlüklü bantlama (HRB) tekniği yapısal ve sayısal kromozom anomalisi düşünülen hastalarda uygulanmıştır. Bu hastalardan kaliteli 20 metafaz plağı incelenmiştir.

### 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

- 1 x TBE tamponu (AppliChem, Almanya)
- 50 b.ç.'lik Moleküler ağırlık belirteci (Fermentas, ABD)
- Agaroz (Prona, İspanya)
- Alu I restriksiyon enzim ve tamponu (Bioron, Almanya)  
Applied Biosystems, ABD)
- Borik asit (Sigma, ABD )
- Brom fenol mavisi (Sigma, ABD )
- Bsr I restriksiyon enzim ve tamponu (Bioron, Almanya)
- Bsu 36 I restriksiyon enzim ve tamponu (Bioron, Almanya)
- dH<sub>2</sub>O
- dNTP karışımı (Bioron, Almanya)
- EDTA (Etilendiamintetraasetikasit) (Sigma, ABD )
- Etanol (Merck, Almanya)
- Etidyum bromür (AppliChem, Almanya)
- Falkon Tüpleri (15 ml) (Greiner Bio-one, Almanya)
- Falkon Tüpleri (50 ml) (Greiner Bio-one, Almanya)
- Güç Kaynağı (Thermo 4000P ABD)
- Hassas Terazî (Beeco, Almanya)
- Hinc II restriksiyon enzim ve tamponu (Bioron, Almanya)
- MgCl<sub>2</sub> (Bioron, Almanya)
- Mikrodalga Fırın (Arçelik, Türkiye)
- Mikrotüpler (1.5 ml) (Greiner Bio-one, Almanya)

- NaCl (AppliChem, Almanya)
- Orange G (AppliChem, Almanya)
- Otomatik Pipetler (Gilson,France-Finnpipette, ABD)
- Ple I restriksiyon enzim ve tamponu (Bioron, Almanya)
- Ple 19I (Bioron, Almanya)
- Primer sentezleri (Biotech, Almanya)
- Proteinaz K (AppliChem, Almanya)
- PZR cihazı (GeneAmp PCR System 9700,
- PZR tamponu (Bioron, Almanya)
- Santrifüj (Hettich, Almanya)
- Sıcak Su Banyosu (nb5, Nuve Bath, Türkiye)
- Soğutmalı Santrifüj (Beckman Coulture, ABD)
- SsspI (Bioron, Almanya)
- Taq DNA polimeraz (Bioron, Almanya)
- Tripsin EDTA enzimi (Merck, Almanya)
- Ultraviyole Transluminatör (Synege, İngiltere)
- Vorteks (Combi-SpinBoeco, Almanya)

### **3.2. Kromozom Eldesi İçin 72 Saatlik GTG Doku Kültürü**

- 1) 0,5 ml heparinli kan örneği içinde 5 ml medyum bulunan 12 ml'lik steril tüpü içine konulmuştur (Medyum, % 20 fetal dana serumu, % 1.5 fitohemaglutinin, % 1 200 mM L- glutamin, 100 µg/ml penisilin/streptomisin ihtiva etmektedir).

- 2) Tüp, 37 °C'lik etüv ortamında inkübasyona bırakılarak, 68. saatte kromozomları metafazda durdurabilmek için, her bir tüpe 0.1 µg/ml kolşisin ilave edilmiştir.
- 3) 75 dk inkübasyonu takiben tüp, 1200 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. Süpernatant atıldıktan sonra pelletin üzerine yavaş yavaş karıştırma yapılırken 0.075 M potasyum klorür (KCl) solüsyonu ilave edilmiş ve yaklaşık 50 dk 37 °C'lik etüvde hipotonik solüsyonu ile muamelesi sağlanmıştır.
- 4) Tüp tekrar 1200 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek, süpernatant atıldıktan sonra pelletin üzerine, vorteks ile yavaş yavaş karıştırma yapılırken 3:1 oranında hazırlanmış metanol/asetik asit solüsyonu ile fiksasyon işlemi yapılmıştır. Bu aşama, pellet yeteri kadar yıkanana değin ( toplam 3 kez) yapılmıştır.
- 5) Süpernatant atılıp, pelletten daha önce temizlenmiş ve etil alkolde -20 °C'de saklanmış lamlar üzerine metafaz yaymaları yapılmıştır. Hazırlanan preparatlar, GTG bantlama tekniği ile boyanıp, mikroskop altında analiz edilmiştir.

### **3.3. Kromozom Eldesi İçin 72 Saatlik HRB Doku Kültürü**

- 1) GTG doku kültürü ile aynı işlemleri içermekle birlikte, inkübasyonun 48. saatinde kültür tüpüne metotreksat (MTX)  $10^{-6}$  M 0.5 ml eklenmiş ve 37°C'de bekletilmiştir.

- 2) 17 saat sonra tüpler 1200 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiş ve süpernatant atılmıştır. Pelletin üzerine 5 ml taze medyum eklenip, üzerine 50 µl Bromodeoksiüridin (BrDU)  $10^{-3}$  M koyulmuş ve tekrar 37 °C'de inkübasyona devam edilmiştir.
- 3) 5 saat 15 dk sonra kromozomları prometafazda durdurabilmek için, her bir tüpe 0.1 µg/ml kolşisin ilave edilerek, 30 dk beklenmiştir.
- 4) Bu aşamadan sonra preparat hazırlanmasına kadar geçen protokol GTG doku kültürü ile aynıdır.
- 5) Son olarak hazırlanmış preparatlar GTG bantlama tekniği ile boyanıp, mikroskop altında analiz edilmiştir.

### **3.4. GTG Boyama ve Bantlama Tekniği**

Giemsa bantlama 3 şale hazırlanarak yapılmıştır

1.Şale 0,04 g tripsin

80 ml PBS (fosfat tampon çözeltisi)

2. Şale 80 ml PBS

3. Şale Giemsa boyası konur. Boya için

53 ml A Solüsyonu

47 ml B Solüsyonu

5-10 ml Giemsa boyası

Boyayı süzmek için 41'lik filtre kağıdı kullanılır. Tripsin solüsyonunda yaklaşık olarak 30-40 sn arası tutulan lamalar, PBS şalesinde durulandıktan sonra,

Giemsa ile 4-5 dk arasında boyanarak mikroskopta analiz etmeye hazır hale gelirler.

#### *Solüsyonların Hazırlanışı*

PBS	8 g	NaCl
	0,2 g	KCL
	0,92 g	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (12 H <sub>2</sub> O)
	0,2 g	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
	1 lt	H <sub>2</sub> O
Tripsin	Gibco 1/250	

A Solüsyonu	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (2H <sub>2</sub> O)	6,90 g
	Distile su	500 ml
B Solüsyonu	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (2H <sub>2</sub> O)	6,90 g
	Distile su	500 ml

### **3.5. Yüksek Tuz Konsantrasyonlu DNA İzolasyon Yöntemi**

- 1- 5 ml kan, 15 ml'lik steril tüpe alınır ve üzerine 15 ml'ye tamamlayacak şekilde önceden hazırlanmış otoklavlanmış soğuk bidistile su konur.
- 2- 2-3 dk hızlı olarak karıştırılır (aşağı yukarı çalkalayarak)
- 3- 2200 rpm'de 10 dk santrifüj edilir.
- 4- Süpernatant atılıp pelletin üzerine tekrar soğuk su ilave edilip santrifüj yapılır.

5- Arkasından yıkama işlemi 3 kez daha tekrarlanır. En son boşaltmada (içindeki pelletin sabit kalıp düşmeyecek şekilde olduğu zaman) tüpler bir kağıt havlunun üzerine ters çevrilir ve süzülmesi sağlanır.

6- Süzüldükten sonra tekrar çevrilerek üzerine 35µl Proteinaz K (20 mg/ml), 1500 µl lysis buffer, 1000 µl SDS konur. Hafif hafif köpürtmeden alt üst edilerek çalkalanır (SDS en son eklenir).

7- Bir gece 37 °C de bekletilir.

8- 1000 µl Amonyum asetat eklenir. 20 kez aşağı yukarı hızla karıştırılır. 10 dk oda sıcaklığında bırakılır.

9- 3500 rpm de 15 dk santrifüj edilir.

10- Üzerindeki süpernatant başka 15 ml tüpe aktarılır.

11- Tüpün içindekinin iki katı kadar absöü etanol konur.

12- Hafif karıştırılır içindeki DNA belirginleşir.

13- Önceden içerisine 250µl TE konan ependorflara pipet ucuyla alınan DNA konur.

14- 1 gün oda sıcaklığında bekletilip çözünmesi sağlanır. Çözündükten sonra derin dondurucuya kaldırılır (-20°C).

#### **DNA İzolasyonu İçin Gerekli Tamponların Hazırlanması**

1- Nucleolysis Buffer (Otoklavda sterilize edilir)

pH= 8.2

1 lt +4 °C’de saklanır.

10 mM Tris-HCl 1.576 g

400 mM NaCl 23.4 g

2 mM Na<sub>2</sub>EDTA 0.7 g

2- Proteinaz K

3- SDS % 10

(Filtre Sterilizasyon)

10 g /100 ml distile suda çözülür.

4- TE Buffer (Otoklavda 20 dk sterilize edilir)

250 ml için

10 mM Tris-HCl 0.394g

1 mM EDTA(Na<sub>2</sub>) 0.093g

pH=7.5

5- 10 M NH<sub>4</sub> Asetat Buffer

148 g NH<sub>4</sub> Asetat / 200 ml su

6- Absolü Etil Alkol

7- 6 M Sodyum Klorür

175,32 g NaCl 500 ml suda çözünür

Otoklav sterilizasyonları 121 °C 20 dk da yapılır.

### **3.6. Çalışmada kullanılan tamponlar PZR**

Tepkime Tamponu (10X)

1000 mM Tris-HCL, pH 8.3

500 mM KCl

15 mM MgCl<sub>2</sub>

%0.01 (w/v) jelatin

Taq Polimeraz (5 ünite/ml) Tampon

%50 Gliserol (v/v)

100 mM KCl

20 mM Tris-HCl pH 8

0.1 mM DTT

dNTP (10X)= Her bir deoksiribonükleotidden (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) 10 mM

### 3.7. Agaroz jel elektroforezi

Agaroz %2'lik

2 g agaroz

100 ml 1X TBE

TBE tamponu (10X) = 108 g Tris baz

55 g Borik asit

9.3 g EDTA

Toplam hacim distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

Yükleme tamponu = Orange G

Etidyum bromür = 10 mg etidyum bromür

1 ml distile su

### 3.8. DNA'nın ilgili bölgelerinin PZR ile çoğaltılması

MC4R'nün hedef bölgelerini çoğaltılması için seçilen primerler ve uygulanan PZR reaksiyonlarının koşulları aşağıda belirtildiği gibidir.

#### 3.8.1. Ser58Cys (A172T) /Val50Met (G148A) /Ile102Ser (T305G)

polimorfizmlerini belirlemek için kullanılan ortak primerler ve PZR reaksiyonları.

MCAF 5' ATCAATTCAGGGGGGACACTG 3' (ileri primer)

MCCR 5' GGCCATCAGGAACATGTGGA 3' (geri primer)

*PZR karışımı*

Her iki primerden (10 pmol)	0,5 µl
dNTP (25 mM)	0,6 µl
PZR tamponu (10X)	5 µl
MgCl <sub>2</sub> (25 µl)	4 µl
Taq DNA polimeraz (5U/50 µl)	0.3 µl
DNA örneği	5 µl

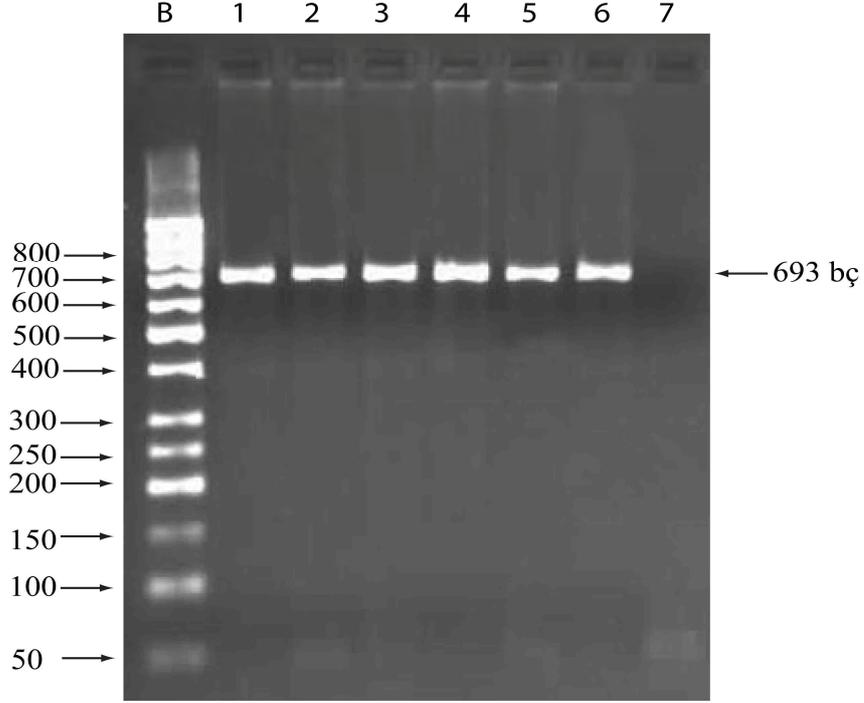
Toplam reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Ayrıca kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek için DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi.

*PZR tepkimesi*

PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı, aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı.

Başlangıç denatürasyonu ;	94 °C' de 5 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 45 sn	] (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	55 °C' de 1 dk	
Sentez (Uzama) aşaması;	72 °C' de 1.5 dk	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 5 dk	(1 Döngü)

Sonuç olarak 693 bç'lik PZR ürünü elde edildi (Şekil 4).



**Şekil 4.** MC4R'ye ait 693 bç'lik PZR jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-6: PZR ürünleri, 7: Negatif kontrol

3.8.2. Val103Ile (G307A) polimorfizimlerini belirlemek için kullanılan primerler ve PZR reaksiyonu.

MCBF 5' ATGGAGGGTGCTACGAGCAACT 3' (ileri primer)

MC4RBB 5' TCTGTACTGTTTAATAGGGTGtTG 3' (geri primer)

*PZR karışımı*

Her iki primerden (10 pmol)	0,5 µl
dNTP (25 mM)	0,6 µl
PZR tamponu (10X)	5 µl
MgCl <sub>2</sub> (25 µl)	4 µl
Taq DNA polimeraz (5U/50 µl)	0.3 µl
DNA örneği	5 µl

Toplam reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Ayrıca kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek için DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi.

#### *PZR tepkimesi*

PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı, aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı.

Başlangıç Denatürasyonu ;	94 °C' de 5 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 45 sn	] (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	50 °C' de 1 dk	
Sentez (Uzama) aşaması;	72 °C' de 1.5 dk	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 5 dk	(1 Döngü)

Sonuç olarak 223 bç'lik PZR ürünü elde edildi.

3.8.3. Asn274Ser (A821G) polimorfizimini belirlemek için kullanılan primerler ve PZR reaksiyonu

MCRP1 5' GCCTCATCACCATGTTCTTCA 3' (ileri primer)

MCRP2 5' TCCGGAGTGCATAAATCAGAG 3' (geri primer)

#### *PZR karışımı*

Her iki primerden (10 pmol)	0,5 µl
dNTP (25 mM)	0,6 µl
PZR tamponu (10 X)	5 µl
MgCl <sub>2</sub> (25 µl)	4 µl
Taq DNA polimeraz (5 U / 50 µl)	0.3 µl
DNA örneği	5 µl

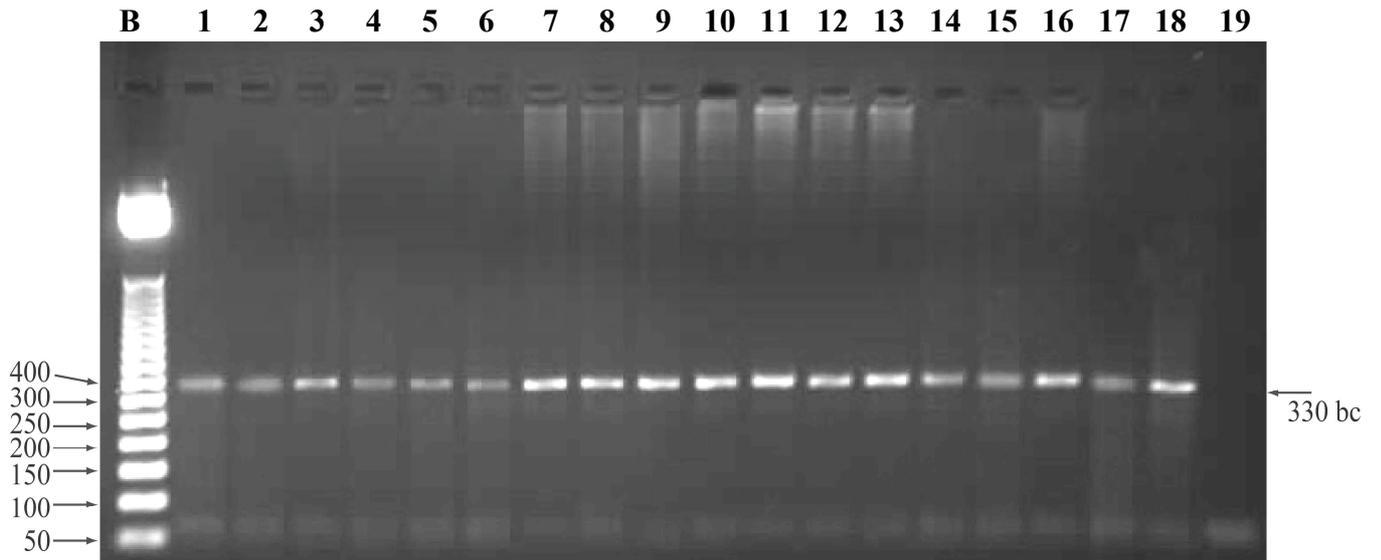
Toplam reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Ayrıca kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek için DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi.

#### *PZR tepkimesi*

PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı, aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı.

Başlangıç Denatürasyonu ;	94 °C' de 5 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 45 sn	] (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	58 °C' de 1 dk	
Sentez (Uzama) aşaması;	72 °C' de 1.5 dk	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 5 dk	(1 Döngü)

Sonuç olarak 330 bp'lik PZR ürünü elde edildi (Şekil 5).



**Şekil 5.** MC4R'ye ait 330 bp'lik PZR jel görüntüsü. B: 50 bp'lik belirteç, 1-18: PZR ürünleri, 19: Negatif kontrol

3.8.4. rs17782313 (T>C) (MC4R yakın bölge) polimorfizimini belirlemek için kullanılan primerler ve PZR reaksiyonu

MALI1 5' AGCAGGGATAGGGGAAACAT 3' (ileri primer)

MALI2 5' AAGCTTTTCTTGTCATTTTCgAT 3' (geri primer)

*PZR karışımı*

Her iki primerden (10 pmol)	0,5 µl
dNTP (25 mM)	0,6 µl
PZR tamponu (10 X)	5 µl
MgCl <sub>2</sub> (25 µl)	4 µl
Taq DNA polimeraz (5 U / 50 µl)	0.3 µl
DNA örneği	5 µl

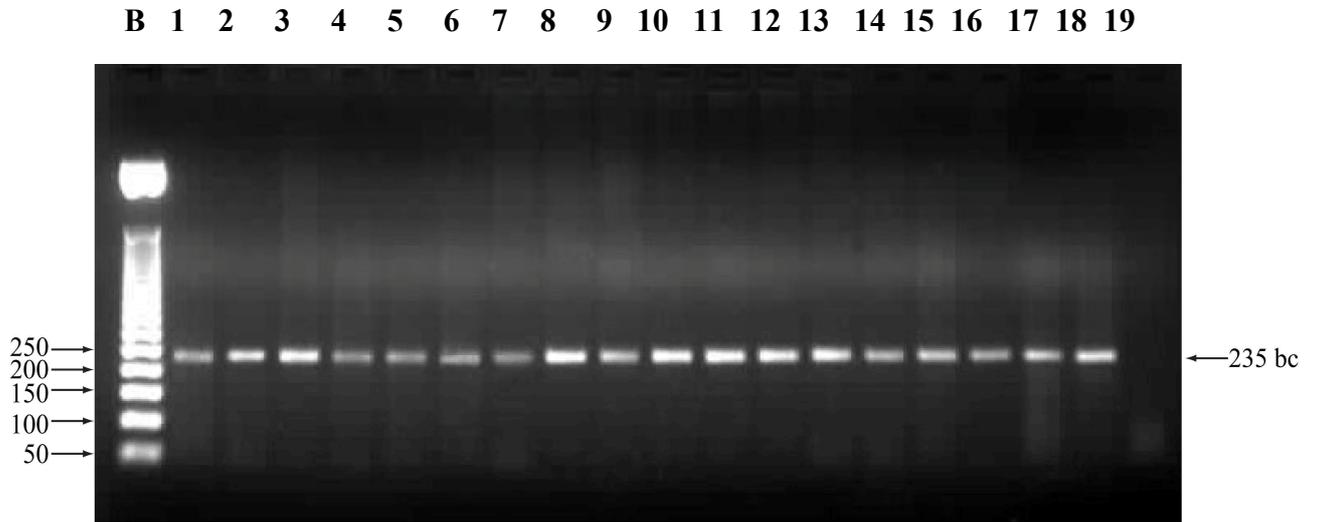
Toplam reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Ayrıca kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek için DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi.

*PZR tepkimesi*

PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı, aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı.

Başlangıç Denatürasyonu ;	94 °C' de 5 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 45 sn	] (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	58 °C' de 1 dk	
Sentez (Uzama) aşaması;	72 °C' de 1.5 dk	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 5 dk	(1 Döngü)

Sonuç olarak 235 bç'lik PZR ürünü elde edildi (Şekil 6).



**Şekil 6.** 18 hastanın MC4R'ye ait 235 bp'lik PZR jel görüntüsü. B: 50 bp'lik belirteç, 1-18: PZR ürünü, 19: Negatif kontrol.

3.8.5. rs17700633 (G>A) (MC4R yakın bölge) polimorfizimini belirlemek için kullanılan primerler ve PZR reaksiyonu

MALI3 5' CAAGTGACACAGAGTGGGAGAG 3' (ileri primer)

MALI4 5' CTTAGCAGCGACCGGGTA 3' (geri primer)

*PZR karışımı*

Her iki primerden (10 pmol)	0,5 µl
dNTP (25 mM)	0,6 µl
PZR tamponu (10 X)	5 µl
MgCl <sub>2</sub> (25 µl)	4 µl
Taq DNA polimeraz (5 U / 50 µl)	0.3 µl
DNA örneği	5 µl

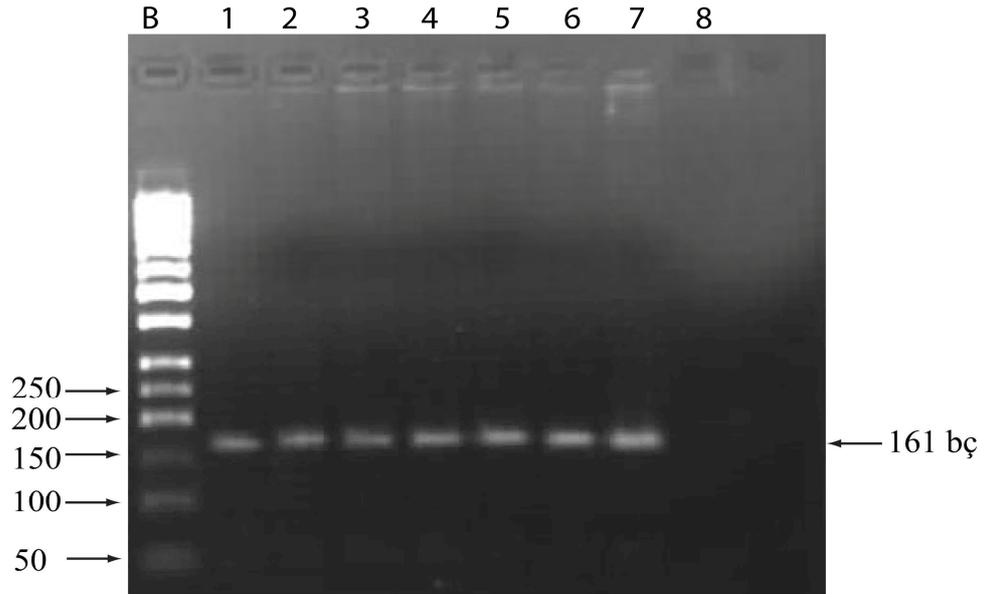
Toplam reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Ayrıca kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek için DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi.

#### *PZR tepkimesi*

PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı, aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelerle göre ayarlandı.

Başlangıç Denatürasyonu ;	94 °C' de 5 dk	(1 Döngü)
Denatürasyon aşaması;	94 °C' de 45 sn	] (35 Döngü)
Hibridizasyon aşaması;	55 °C' de 1 dk	
Sentez (Uzama) aşaması;	72 °C' de 1.5 dk	
Son sentez aşaması;	72 °C' de 5 dk	(1 Döngü)

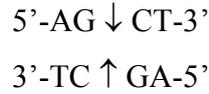
Sonuç olarak 161 bç'lik PZR ürünü elde edildi. (Şekil 7)



**Şekil 7.** MC4R'ye ait 161 bç'lik PZR jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-7: PZR ürünü, 8: Negatif kontrol.

### 3.9. Ürünlerin Restriksiyon Enzimleri ile Kesimi

3.9.1. Ser58Cys (A172T) polimorfizmini tanımlamak için, MCAF/MCRR primerleri kullanılarak çoğaltılan 693 bç'lik hedef gen bölgesi Alu I restriksiyon enzimi muamele edildi. Alu I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



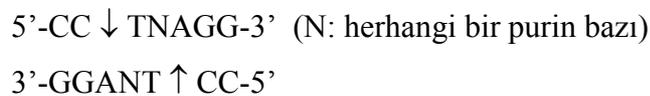
0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.7 µl tampon, 5 ünite Alu I enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 5 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 50 bç'lik moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 40 dk 120 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

#### *Kesim ürünleri*

A172: 209+138+134+131+81 bç

T172: 290+138+134+131 bç

3.9.2.Val50met (G148A) polimorfizmini tanımlamak için, MCAF/MCRR primerleri kullanılarak çoğaltılan 693 bç'lik hedef gen bölgesi Bsu 36 I restriksiyon enzimi muamele edildi. Bsu 36 I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.7 µl tampon, 5 ünite Bsu 36 I enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 5 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 50 bç'lik moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 40 dk 120 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

#### *Kesim ürünleri*

G148: 514+179 bç

A148: 693 bç

3.9.3. Ile102Ser (T305G) polimorfizmini tanımlamak için, MCAF/MCRR primerleri kullanılarak çoğaltılan 693 bç'lik hedef gen bölgesi Bsr I restriksiyon enzimi muamele edildi. Bsr I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Bsr I enzimi eklendi. Karışım 65°C'lik su banyosunda bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 8 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 100 bç'lik moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 45 dk 90 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

*Kesim ürünleri*

T305: 385+192+94+22 bç

G305: 222+192+163+94+22 bç

3.9.4. Val103Ile (G307A) polimorfizmini tanımlamak için, MCBF/MC4RBB primerleri kullanılarak çoğaltılan 223 bç'lik hedef gen bölgesi Hinc II restriksiyon enzimi muamele edildi. Hinc II restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:

5'-GTPy ↓ PuAC-3' (Py: herhangi bir pirimidin bazı)

3'-CAPu ↑ Py TG-5' (Pu: herhangi bir purin bazı)

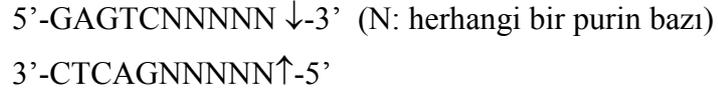
0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Hinc II enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 5 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 50 bç'lik moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 40 dk 120 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

*Kesim ürünleri*

G307: 200+23 bç

A307: 223 bç

3.9.5. Asn274Ser (A821G) polimorfizmini tanımlamak için, MCRP1/MCRP2 primerleri kullanılarak çoğaltılan 330 bç'lik hedef gen bölgesine Ple I restriksiyon enzimi muamele edildi. Ple I restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir.



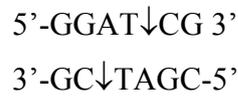
0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Ple I enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 5 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 50 bç'lik moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 45 dk 120 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

#### *Kesim ürünleri*

A821: 330 bç

G821:241+89 bç

3.9.6. rs17782313 (T>C) (MC4R yakın bölge) polimorfizimini tanımlamak için, MALI1/MALI2 primerleri kullanılarak çoğaltılan 235 bç'lik hedef gen bölgesine PvuI restriksiyon enzimi muamele edildi. PvuI restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:



0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Pvu I enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 5 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 50 bç'lik

moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 45 dk 120 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

Kesim ürünleri

rs17782313

T: 235 bç  
C: 215+20 bç

3.9.7. rs17700633 (G>A) (MC4R yakın bölge) polimorfizimini tanımlamak için, MALI3/MALI4 primerleri kullanılarak çoğaltılan 161 bç'lik hedef gen bölgesine SspI restriksiyon enzimi muamele edildi. SspI restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:

5-'AAT ↓ATT-3'  
3-'TTA ↓TAA-5'

0.5 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 5 ünite SspI enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 5 µl kesim ürünü ile 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2'lik agaroz jele yüklendi. %2'lik agaroz jelde 50 bç'lik moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 45 dk 120 V sabit akımda yürütüldü. Ultraviyole altında incelenip fotoğrafı çekildi.

Kesim ürünleri

rs17700633 (G>A)

G: 161 bç  
A: 136+25 bç

### 3.10. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirilirken ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. Herbir bölgede genotiplere göre Hardy Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığı kontrol edildi.  $p < 0,05$  için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışılan olguların cinsiyet dağılımına baktığımızda obez hasta grubundan 40'ı erkek (%50,0), 40'ı (%50,0) kızdı, kontrol grubuna baktığımızda ise olguların 29'u erkek (%58,0), 21'i (%42,0) ise kızdı. Obez grupla kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). Yaş dağılımına baktığımızda obez hasta grubunun yaş ortalaması  $12,1\pm 3,2$  kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $10,9\pm 4,6$  idi, cinsiyet dağılımı açısından obez grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Obez hasta grubunda ortalama vücut ağırlığı  $67,6\pm 22,8$ , boy uzunluğu  $150,5\pm 18,1$  olup kontrol grubunda ise ortalama vücut ağırlığı  $36,9\pm 16,3$ , boy uzunluğu  $143,9\pm 29,1$  tespit edildi (Tablo 6).

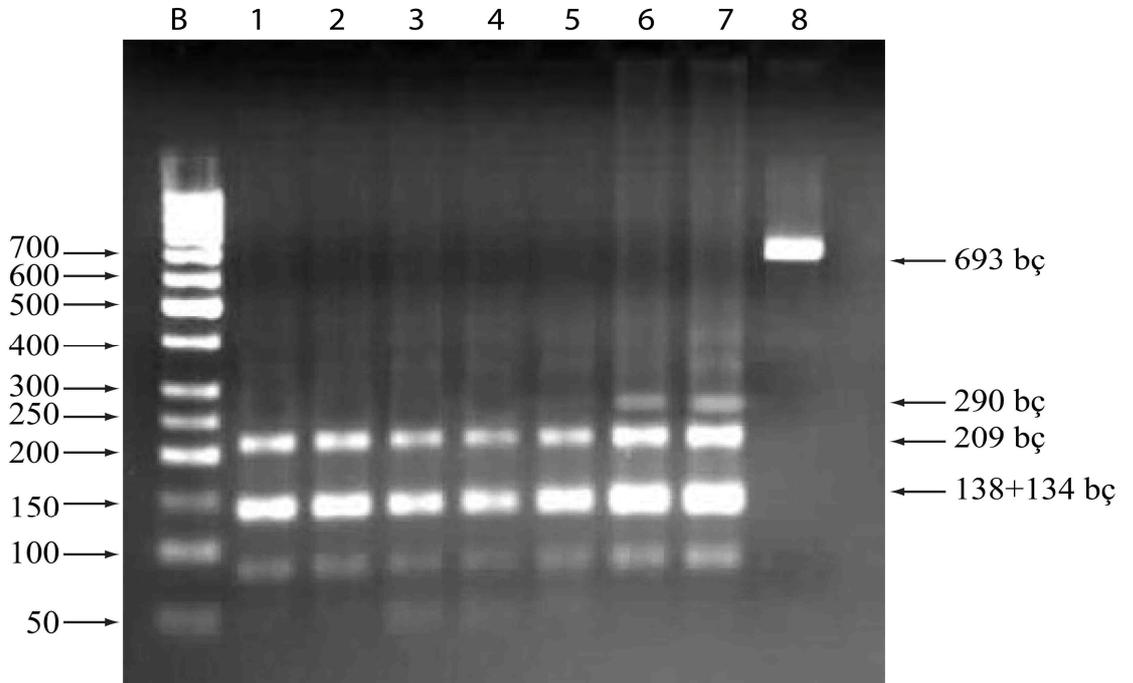
**Tablo 6.** Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Obez Grubu	p
Yaş	$10,9\pm 4,6$	$12,1\pm 3,2$	0,117
Cinsiyet E/K	29 (%58,0) / 21 (%42,0)	40 (%50,0) / 40 (%50,0)	0,374
Vücut Ağırlığı	$36,9\pm 16,3$	$67,6\pm 22,8$	-
Boy Uzunluğu	$143,9\pm 29,1$	$150,5\pm 18,1$	-
Vücut Kitle İndeksi	$16,7\pm 2,5$	$28,9\pm 4,9$	-

E: Erkek K:Kız

#### 4.2. Ser58Cys (A172T) polimorfizmi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 693 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Alu I restriksiyon enzimi ile kesildi. Polimorfik ve yabancı tip genotipe sahip olan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Alu I restriksiyon enzimi ile oluşan ürün agaroz jelle yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Enzim kesim ürünlerini jelde yürütülmesini takiben oluşan bantlar incelendiğinde, yabancı tip genotipe sahip olan bireylerde yaklaşık 209 bç'lik, 138 bç'lik, 134 bç'lik, 131 bç'lik ve 81 bç'lik toplam 5 bant izlendi. Heterozigot genotipe sahip bireylerde ise diğer bantlara ek olarak 290 bç'lik bir başka bant daha izlendi (Şekil 8).

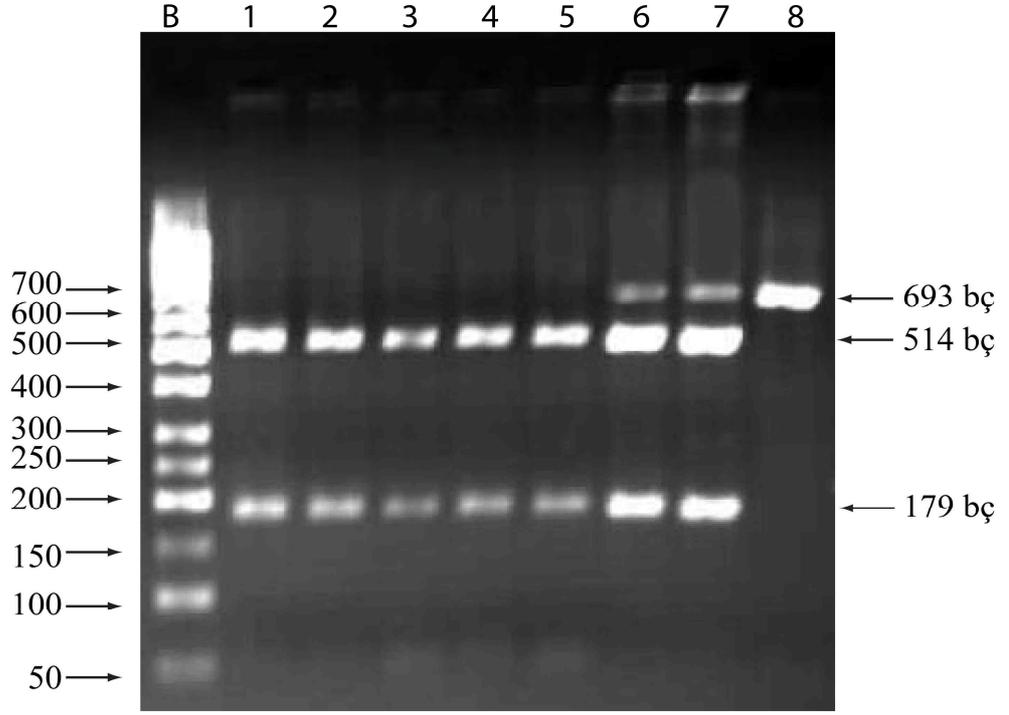


**Şekil 8.** Ser58Cys polimorfizmine ait enzim kesiminin jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-5: Yabancı tip bireyler, 6,7: Heterozigot bireyler, 8: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun 22'sinde (%27,5) Ser58Cys MC4R gen polimorfizmi kontrol grubunu oluşturan 50 olgunun 9'unda (%18) Ser58Cys MC4R gen polimorfizmi saptandı. Her iki grup arasında Ser58Cys MC4R gen polimorfizmi için fark anlamsız olarak bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle Ser58Cys polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda A alleli sıklığı, %86.3, T alleli sıklığı %9.0 olarak; kontrol grubunda ise A alleli sıklığı %91.0, T alleli sıklığı %9.0 olarak saptandı (Tablo 8).

#### **4.3.Val50Met (G148A) polimorfizmi**

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 693 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Bsu 36I restriksiyon enzimi ile kesildi. Sadece yabancı tip genotipe sahip olan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Enzimle kesim sonrası oluşan ürün agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Enzim kesim ürünlerini jelde yürütülmesini takiben oluşan bantlar incelendiğinde; yabancı tip genotipe sahip olan bireylerde yaklaşık 514 bç'lik ve yaklaşık 179 bç'lik iki bant izlendi. Heterozigot genotipe sahip olan bireylerde ise yabancı tip bireylerdekine ek olarak 693 bç büyüklükte üçüncü bir bant izlendi (Şekil 9).

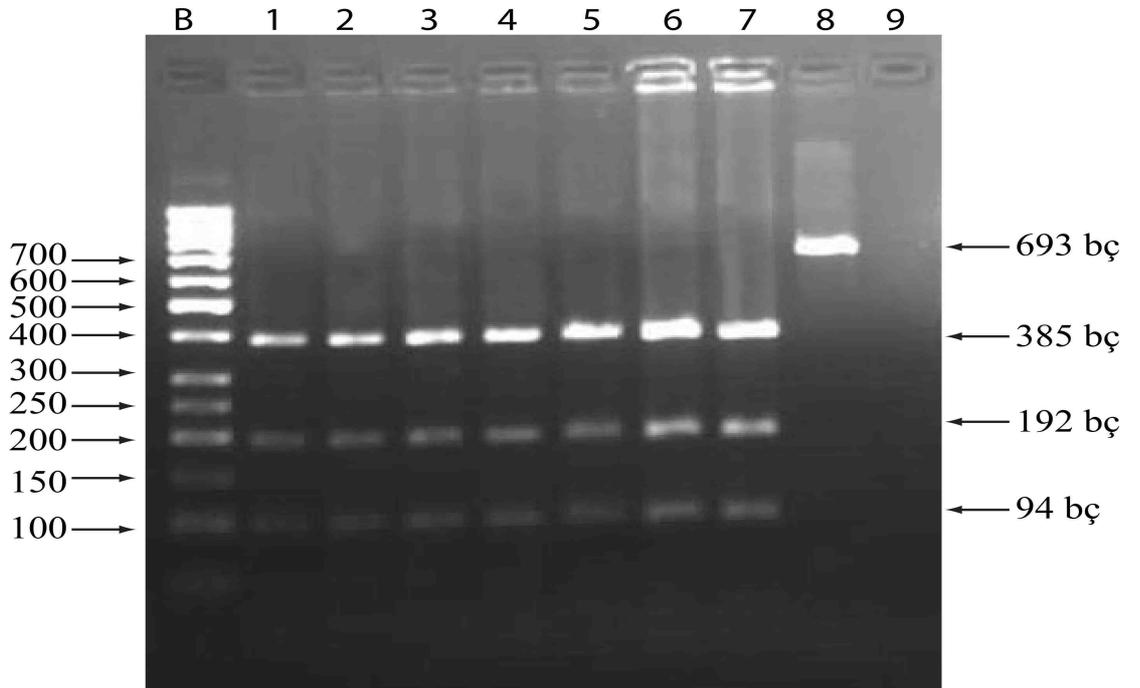


**Şekil 9.** Val50Met polimorfizmi'ne ait enzim kesiminin jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-5:Yabancı bireyler, 6,7: Heterozigot bireyler, 8: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun 19'unda (%23,8) Val50Met MC4R gen polimorfizmi kontrol grubunu oluşturan 50 olgunun 21'inde (%42,0) Val50Met MC4R gen polimorfizmi saptandı. Her iki grup arasında Val50Met MC4R gen polimorfizmi için fark anlamlı olarak bulundu ( $p=0.028$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle Val50Met polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda G alleli sıklığı, %88.1, A alleli sıklığı %11.9 olarak; kontrol grubunda ise G alleli sıklığı %79.0, A alleli sıklığı %21.0 olarak saptandı (Tablo 8).

#### 4.4. Ile102Ser (T305G) polimorfizmi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 693 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Bsr I restriksiyon enzimi ile kesildi. Sadece heterozigot bireyler ya da homozigot mutant genotipte olan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Enzimle kesim sonrası oluşan ürün agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Enzim kesim ürünlerini jelde yürütülmesini takiben oluşan bantlar incelendiğinde tüm bireylerde enzimin farklı tanıma bölgelerine bağlı olarak yaklaşık olarak 385, 192, 94 bç'lik bantlar oluştu (Şekil 10).

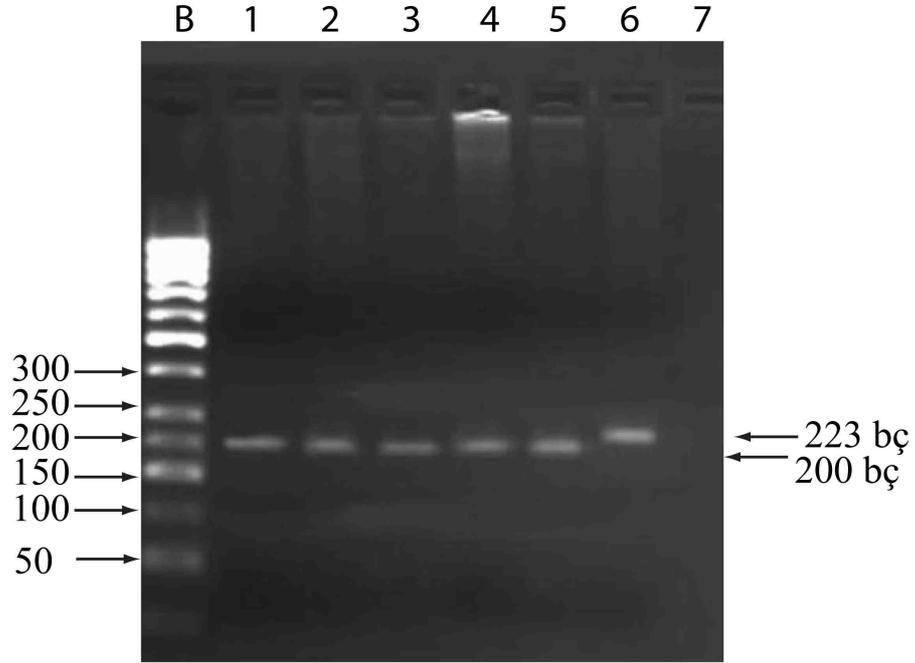


**Şekil 10.** Ile102Ser polimorfizmi'ne ait enzim kesiminin jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-5: Yabancı bireyler, 8: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun 2'sinde (%2,5) Ile102Ser MC4R gen polimorfizmi kontrol grubunu oluşturan 50 olgunun ise hiçbirinde Ile102Ser MC4R gen polimorfizmi saptanmadı. Her iki grup arasında Ile102Ser MC4R gen polimorfizmi için fark anlamlı olarak bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle Ile102Ser polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda T alleli sıklığı, %98.8, C alleli sıklığı %1.2 olarak; kontrol grubunda ise T alleli sıklığı %100, C alleli sıklığı %0.0 olarak saptandı (Tablo 8).

#### **4.5. Val103Ile (G307A) polimorfizmi**

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 223 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Hinc II restriksiyon enzimi ile kesildi. Sadece yaban tip genotipe sahip olan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Enzimle kesim sonrası oluşan ürün agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Enzim kesim ürünlerini jelde yürütülmesini takiben oluşan bantlar incelendiğinde yabanıl tip genotipe sahip olan bireylerde yaklaşık 200 ve 23 bç büyüklükte bant izlendi. Heterozigot ya da mutant genotipe sahip birey tespit edilmedi (Şekil 11).



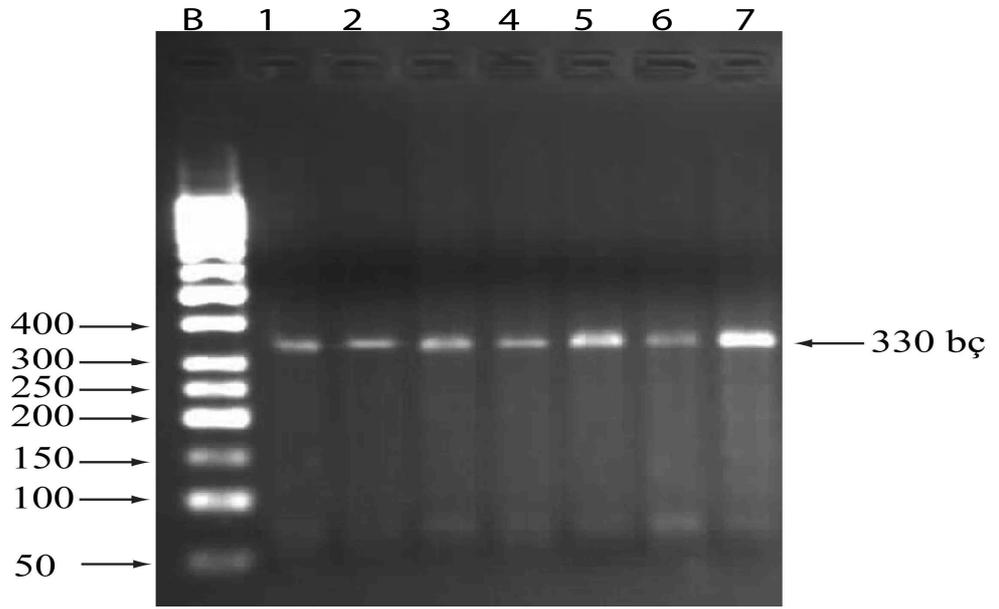
**Şekil 11.** Val103Ile polimorfizmi'ne ait enzim kesiminin jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-5: Yabani tip bireyler, 6: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun ve 50 kontrol olgunun hiçbirinde Val103Ile MC4R gen polimorfizmi saptanmadı. Her iki grup arasında Val103Ile MC4R gen polimorfizmi için fark anlamlı olarak bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle Val103Ile polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda G alleli sıklığı, %100 olarak; kontrol grubunda ise G alleli sıklığı %100, olarak saptandı (Tablo 8).

#### 4.6. Asn274Ser (A821G) polimorfizmi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 330 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Ple I restriksiyon enzimi ile kesildi. Sadece heterozigot bireyler ya da homozigot mutant genotipe sahip olan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Enzimle kesim sonrası

oluşan ürün agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Elektroforez sonrası oluşan bantlar incelendiğinde yabancı tip genotipe sahip olan bireylerde 330 bç büyüklüğünde bir bant izlendi.

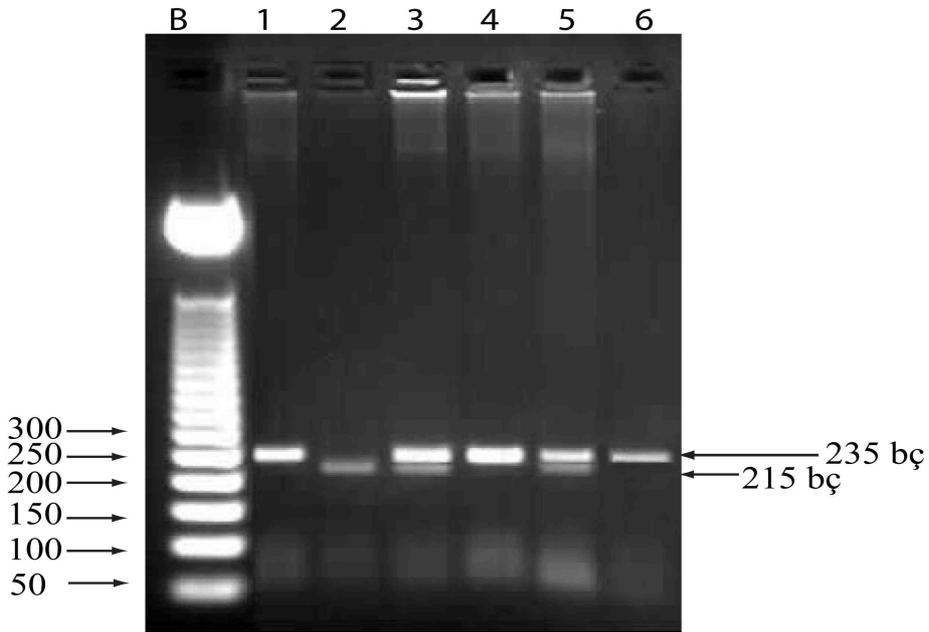


**Şekil 12.** Asn274Ser polimorfizmi'ne ait enzim kesiminin jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1-6: Yabancı bireyler, 7: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun ve 50 kontrol olgunun hiçbirinde Asn274Ser MC4R gen polimorfizmi saptanmadı. Her iki grup arasında Asn274Ser MC4R gen polimorfizmi için fark anlamlı olarak bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle Asn274Ser MC4R polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda A alleli sıklığı, %100 olarak; kontrol grubunda ise A alleli sıklığı %100, olarak saptandı (Tablo 8).

#### 4.7. rs17782313 (T>C) (MC4R yakın bölge) polimorfizmi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 235 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü PvuI restriksiyon enzimi ile kesildi. Sadece C-allelini taşıyan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Enzimle kesim sonrası oluşan ürün agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Elektroforez sonrası oluşan bantlar incelendiğinde sadece T allelini taşıyan bireyler 235 bç'lik, C-allelini taşıyan homozigot bireyler 215 bç'lik; C allelini taşıyan heterozigot bireyler 235 ve 215 bç'lik bantlara sahipti (Şekil 13).

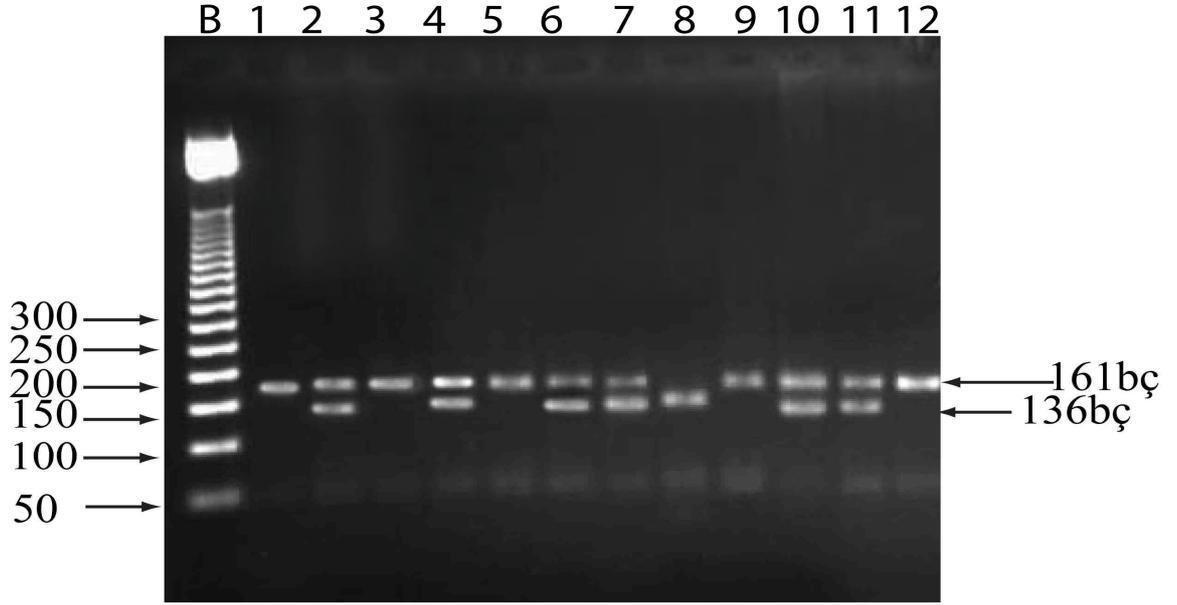


**Şekil 13.** rs17782313 (T>C) (MC4R yakın bölge) polimorfizmine ait jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1,4: TT genotipine sahip bireyler, 2: CC genotipine sahip birey, 3,5: TC genotipine sahip bireyler, 6: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun 47'sinde %58,7 rs17782313 (T>C) MC4R yakın bölge gen polimorfizmi kontrol grubunu oluşturan 50 olgunun ise 19'unda %38,0 rs17782313 (T>C) MC4R yakın bölge gen polimorfizmi saptandı. Her iki grup arasında rs17782313 (T>C) MC4R yakın bölge polimorfizmi için fark anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle rs17782313 (T>C) MC4R yakın bölge polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda T alleli sıklığı, %61.3, C alleli sıklığı %38.7 olarak; kontrol grubunda ise T alleli sıklığı %73, C alleli sıklığı %27 olarak saptandı (Tablo 8).

#### **4.8. rs17700633 (G>A) (MC4R yakın bölge) polimorfizmi**

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 161 bç uzunluğunda amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü SspI restriksiyon enzimi ile kesildi. Sadece A-allelini taşıyan bireyler enzim için tanıma bölgesine sahipti. Enzimle kesim sonrası oluşan ürün agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jelin fotoğrafı çekildi. Elektroforez sonrası oluşan bantlar incelendiğinde sadece G-allelini taşıyan bireyler 161 bç'lik, A-allelini taşıyan homozigot bireyler 136 bç'lik; A-allelini taşıyan heterozigot bireyler 161 ve 136 bç'lik bantlara sahipti (Şekil 14).



**Şekil 14.** rs17700633 (G>A) (MC4R yakın bölge) polimorfizmine ait jel görüntüsü. B: 50 bç'lik belirteç, 1,3,5: GG genotipine sahip bireyler, 2,4,6,7,10,11: GA genotipine sahip bireyler, 8: AA genotipine sahip birey, 12: Kesilmemiş (uncut) PZR ürünü.

Çalışmaya alınan 80 obez olgunun 38'inde %47.5 rs17700633 (G>A) MC4R yakın bölge gen polimorfizmi kontrol grubunu oluşturan 50 olgunun ise 21'inde %42,0 rs17700633 (G>A) MC4R yakın bölge gen polimorfizmi saptandı. Her iki grup arasında rs17700633 (G>A) MC4R yakın bölge polimorfizmi için fark anlamlı olarak bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Hardy-Weinberg yöntemiyle rs17700633 (G>A) MC4R yakın bölge polimorfizmi açısından, obez hasta grubunda G alleli sıklığı, %72.5 A alleli sıklığı %27.5 olarak; kontrol grubunda ise G alleli sıklığı %79, A alleli sıklığı %21 olarak saptandı (Tablo 8).

Gruplar arasında Ser58Cys, Ile102Ser ve rs17700633 bölgelerine göre genotiplerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,216$ ;  $p=0,523$  ve  $p=0,540$ ). Val50Met bölgesinde kontrol grubuna göre obez

olan grupta GA genotipinin yaygınlığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,028$ ). rs17782313 bölgesinde ise kontrol grubuna göre obez olan grupta C allelini taşıma olasılığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,021$ ).

**Tablo 7.** Gruplara göre genotipler yönünden olguların dağılımı.

<b>Değişkenler</b>	<b>Kontrol Grubu (n:50)</b>	<b>Obez Grubu (n:80)</b>	<b>p</b>
<b>Ser58Cys</b>			0,216
<i>AA</i>	41 (%82,0)	58 (%72,5)	
<i>AT</i>	9 (%18,0)	22 (%27,5)	
<b>Val50Met</b>			<b>0,028</b>
<i>GG</i>	29 (%58,0)	61 (%76,3)	
<i>GA</i>	21 (%42,0)	19 (%23,8)	
<b>Ile102Ser</b>			0,523
<i>TT</i>	50 (%100)	78 (%97,5)	
<i>TC</i>	-	2 (%2,5)	
<b>Val103Ile</b>			-
<i>GG</i>	50 (%100)	80 (%100)	
<b>Asn274Ser</b>			-
<i>AA</i>	50 (%100)	80 (%100)	
<b>rs17782313</b>			<b>0,021</b>
<i>TT</i>	31 (%62,0)	33 (%41,3)	
<i>TC+CC</i>	19 (%38,0)	47 (%58,7)	
<b>rs17700633</b>			0,540
<i>GG</i>	29 (%58,0)	42 (%52,5)	
<i>GA+AA</i>	21 (%42,0)	38 (%47,5)	

Gruplar arasında Ser58Cys, Ile102Ser, rs17782313 ve rs17700633 bölgelerine göre allel dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,250$ ;  $p=0,525$ ;  $p=0,052$  ve  $p=0,239$ ). Val50Met bölgesinde kontrol grubuna göre obez olan grupta A alleli yaygınlığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,047$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplara Göre Alleller Yönünden Olguların Dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Kontrol Grubu (n:100)</b>	<b>Obez Grubu (n:160)</b>	<b>p</b>
<b>Ser58Cys</b>			0,250
<i>A</i>	91 (%91,0)	138 (%86,3)	
<i>T</i>	9 (%9,0)	22 (%13,7)	
<b>Val50Met</b>			<b>0,047</b>
<i>G</i>	79 (%79,0)	141 (%88,1)	
<i>A</i>	21 (%21,0)	19 (%11,9)	
<b>Ile102Ser</b>			0,525
<i>T</i>	100 (%100)	158 (%98,8)	
<i>C</i>	-	2 (%1,2)	
<b>Val103Ile</b>			-
<i>G</i>	100 (%100)	160 (%100)	
<b>Asn274Ser</b>			-
<i>A</i>	100 (%100)	160 (%100)	
<b>rs17782313</b>			<b>0,052</b>
<i>T</i>	73 (%73,0)	98 (%61,3)	
<i>C</i>	27 (%27,0)	62 (%38,7)	
<b>rs17700633</b>			0,239
<i>G</i>	79 (%79,0)	116 (%72,5)	
<i>A</i>	21 (%21,0)	44 (%27,5)	

Obez grup içerisinde Ser58Cys bölgesinde polimorfik alleli taşıyan ve taşımayan gruplara göre Total kolesterol, HDL, LDL, TG, Akş, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri incelendiğinde Ser58Cys polimorfizmi olan bireylerde Total kolesterol düzeylerinin polimorfizm olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ayrıca, Ser58Cys polimorfizmi olan obez hasta grubunda HDL düzeyleri, Ser58Cys polimorfizmi olmayan obez hasta grubuna göre daha düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Obez grup içerisinde Ser58Cys bölgesinde polimorfik allel taşıyan ve taşımayan gruplara göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Değişkenler	Ser58Cys AA	Ser58Cys AT+TT	p
Total	166,8±29,5	150,6±24,1	<b>0,031</b>
Kolesterol			
LDL	99,3±24,0	87,7±19,7	0,064
HDL	44 (26-82)	39 (29-54)	<b>0,030</b>
Trigliserid	103 (29-387)	86,5 (28-310)	0,213
VLDL	22 (6-83)	18 (6-62)	0,211
AKŞ	88,9±8,8	90,4±9,1	0,505
İnsülin	13,1 (5,6-39,5)	14,3 (4,8-21,9)	0,924
HOMA-IR	2,7 (1,2-9,1)	3,3 (0,9-5,2)	0,689

Obez grup içerisinde Val50Met bölgesinde polimorfizmi olan ve olmayan gruplara göre Total kolesterol, HDL, LDL, TG, AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri incelendiğinde Val50Met bölgesinde polimorfizmi olan obez bireylerde HDL düzeylerinin Val50Met bölgesinde polimorfizmi olmayan obez bireylere göre daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Obez grup içerisinde Val50Met bölgesinde polimorfik allel taşıyan ve taşımayan gruplara göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

<b>Değişkenler</b>	<b>Val50Met GG</b>	<b>Val50Met AG+AA</b>	<b>p</b>
Total Kolesterol	165,2±30,1	154,3±24,2	0,160
LDL	99,0±24,0	87,2±19,4	0,070
HDL	44 (26-81,2)	35 (28-82)	<b>0,007</b>
Trigliserid	90 (28-387)	96 (54-310)	0,455
VLDL	19,8 (6-83)	19,2 (10,8-62)	0,989
AKŞ	88,4±8,8	92,4±8,6	0,091
İnsülin	12,7 (5,1-39,5)	15 (4,8-33)	0,662
HOMA-IR	2,5 (1,0-9,1)	3,4 (0,9-8,4)	0,395

Obez grup içerisinde rs17700633 bölgesinde polimorfizmi olan ve olmayan gruplara göre Total kolesterol, HDL, LDL, TG, Akş, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri incelendiğinde ise rs17700633 bölgesinde polimorfizmi olan obez bireylerin, rs17700633 bölgesinde polimorfizmi olmayan obez bireylere göre daha yüksek kan insülin ve HOMA-IR düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Obez grup içerisinde rs17700633 bölgesinde polimorfik allel taşıyan ve taşımayan gruplara göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

<b>Değişkenler</b>	<b>rs17700633 GG</b>	<b>rs17700633 GA+AA</b>	<b>p</b>
Total	167,2±28,8	156,9±28,4	0,133
Kolesterol			
LDL	99,4±21,5	92,5±25,0	0,224
HDL	41,8 (30-82)	42 (26-60)	0,280
Trigliserid	104 (29-310)	90 (28-387)	0,652
VLDL	19,6 (6-62)	20 (6-83)	0,129
AKŞ	89,1±8,0	89,7±9,9	0,779
İnsülin	11,4 (4,8-28,9)	15,9 (5,1-39,5)	<b>0,049</b>
HOMA-IR	2,2 (0,9-6,5)	3,6 (1,0-9,1)	<b>0,032</b>

Obez olgular içerisinde rs17782313 bölgesinde polimorfizm olan ve olmayan gruplar arasında sırasıyla; total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, VLDL, AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Obez grup içerisinde rs17782313 bölgesinde polimorfik allel taşıyan ve taşımayan gruplara göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

<b>Değişkenler</b>	<b>rs17782313 TT</b>	<b>rs17782313 TC+CC</b>	<b>p</b>
Total	159,8±30,3	164,2±28,0	0,160
Kolesterol			
LDL	96,2±27,1	96,0±20,3	0,070
HDL	44 (29-56)	40,9 (26-82)	0,372
Trigliserid	98 (29-240)	90 (28-387)	0,449
VLDL	20 (6-83)	19,1 (6-78)	0,458
AKŞ	91,2±9,4	88,0±8,4	0,091
İnsülin	14 (5,6-27,9)	13,8 (4,8-39,5)	0,833
HOMA-IR	3,1 (1,2-5,7)	2,8 (0,9-9,1)	0,959

Obez olgular içerisinde rs17782313 polimorfizmini taşıyanların aynı anda Ser58Cys, Val50Met, Ile102Ser, rs17700633 polimorfizmlerinden birini taşıyıp taşımadığına baktığımızda ise rs17782313 polimorfizmine sahip 47 obez olgunun 19'ununda (%40,4) aynı anda rs17700633 polimorfizmi olduğunu tespit edildi ve bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p = 0,010$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** rs17782313 bölgesinde polimorfizm görülen ve görülmeyen obez olguların diğer incelenen bölgelerdeki polimorfizmlerle olan ilişkisinin araştırılması.

<b>Değişkenler</b>	<b>rs17782313 TT (n=33)</b>	<b>rs17782313 TC+CC (n=47)</b>	<b>p</b>
<b>Ser58Cys</b>			0,638
AA	23 (%69,7)	35 (%74,5)	
AT+TT	10 (%30,3)	12 (%25,5)	
<b>Val50Met</b>			0,327
GG	27 (%81,8)	34 (%72,3)	
GA+AA	6 (%18,2)	13 (%27,7)	
<b>Ile102Ser</b>			0,509
TT	33 (%100)	45 (%95,7)	
TG+GG	-	2 (%4,3)	
<b>rs17700633</b>			<b>0,010</b>
GG	23 (%69,7)	19 (%40,4)	
GA+AA	10 (%30,3)	28 (%59,6)	

## 5. TARTIŞMA

Obezite gibi metabolik hastalıklar, sınırlı sayıda ortak genetik varyantların birbirleri ile etkileşimleri sonucunda gelişmektedir. Belirli çevresel koşullar altında, değişken penetrans gösteren genlerin çoklu nadir mutasyonları obezite oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Bu anlamda MC4R genindeki mutasyonlar obezite gelişiminde potansiyel role sahiptir (136).

Merkezi melanokortinerjik yolun memeli enerji homeostazisindeki rolü, obez insanlar ve farelerdeki genetik çalışmalarla son dönemde aydınlatılmıştır. Bilinen melanokortin reseptörlerinden 4 merkezi sinir sisteminde yüksek oranda ifadelenmektedir (133). Beyindeki melanokortin sistemi iştahın azaltılmasında temel role sahiptir. İn vitro mutagenез ve mutant reseptör fonksiyon çalışmaları MC4R'de belirlenen birçok polimorfizmin reseptör aktivitesini etkilediğini göstermiştir. Bu değişiklik reseptör aktivitesini azaltmakta ya da reseptör aktivitesini değiştirmemektedir (137).

Dubern ve arkadaşları 63 şiddetli obez çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada 4 çocukta (%6.3) Val50Met polimorfizmini ilk kez tanımlamışlardır. Bu polimorfizmin kendi hasta gruplarında en sık rastlanan, ve dominant kalıtmı, monogenik obezitenin nedeni olduğunu bildirmişlerdir (138).

Bizim çalışmamızda ise, daha önceki çalışmaların tersine Val50Met bölgesinde kontrol grubuna göre obez olan grupta GA genotipinin yaygınlığı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ( $p=0,028$ ). Allel sıklığına baktığımızda ise çalışmamızda Val50Met bölgesinde kontrol grubuna göre obez

olan grupta A alleli yaygınlığı daha düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,047$ ).

Sınıf 5 mutasyon grubunda yer alan bu Val50Met tek baz değişimi sonucu oluşan değişiklik yapılan çalışmalarda normal reseptör fonksiyonu, normal ligand cevabı ve agonisti ile uyarılınca normal ikincil ileti yolu fonksiyonları göstermektedir bu yüzden bu değişikliğin nasıl enerji imbalansına neden olduğu açık değildir (138).

Dubern ve arkadaşları 63 ağır obez çocuk üzerinde sekans yöntemiyle MC4R genini taramışlar; bir hastada dominant kalıtlı heterozigot Ser58Cys polimorfizmi, bir hastada dominant kalıtlı heterozigot Ile102Ser polimorfizmi, bir hastada dominant kalıtlı heterozigot Ile170Val polimorfizmi, bir hastada dominant kalıtlı heterozigot Val50Met polimorfizmi tespit etmişlerdir. 283 kişiden oluşan kontrol grubunda ise daha önce sekans yöntemiyle toplam 4 ayrı hastada tespit edilen Ser58Cys, Ile102Ser, Ile170Val, Val50Met, polimorfizmlerini RFLP yöntemiyle taramışlar, kontrol grubundan hiçbir bireyde bu polimorfizmleri tespit etmemişlerdir. Ser58Cys, Ile102Ser, Ile170Val, Val50Met polimorfizmleri tespit edilen 4 ağır obez çocuk hasta ile polimorfizm tespit edilmeyen diğer ağır obez hastalar arasında klinik ve labaratuvar bulgular arasında fark saptanmamıştır (138).

Bizim çalışmamızda, obez olgular içerisinde Ser58Cys bölgesinde polimorfik allel taşıyan ve taşımayan gruplar arasında sırasıyla; LDL, Triglicerid, VLDL, AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Buna karşın, polimorfik allel taşıyan grubun

hem total kolesterol hem de HDL kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ( $p=0,031$  ve  $p=0,030$ ).

Yine Dubern ve arkadaşları Ser58Cys polimorfizmi saptanan çocukların polimorfizm taşıyan aile bireylerinde obezitenin değişkenlik gösterdiğini saptamıştır (138). Bu sonuçlar, polimorfizmin değişken ifadeleme ve penetrans eksikliğine bağlanmıştır (141). Ülkemizden Yurtçu ve arkadaşlarının 203 erişkin obez, 110 erişkin kontrol hasta grubunda yaptığı çalışma sonucunda Ser58Cys polimorfizmi açısından obez olgular ve kontrol olgular arasında anlamlı fark bulunmamıştır (139). Bizim yaptığımız çalışmada da çocuk obez hasta grubuyla, çocuk kontrol grubu arasında Ser58Cys polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Ülkemizden Yurtçu ve arkadaşlarının erişkin obez bireyler ve erişkin kontrol grubu üzerinde Ile102Ser polimorfizmini araştırdıkları çalışmada obez hasta grubu ve kontrol grubunda bu polimorfizm tespit edilmemiştir (139). Dubern ve arkadaşları 63 ağır obez çocuk hastada yaptığı çalışmada bir hastada Ile102Ser polimorfizmi tespit etmişlerdir. Ile102Ser polimorfizmi tespit edilen obez hasta çocuk ile polimorfizm tespit edilmeyen hasta çocuklar arasında klinik ve laboratuvar bulgular açısından fark saptanmamıştır (138). Bizim yaptığımız çalışmada obez çocuk hasta grubunda 2 hastada heterozigot olarak tespit ettiğimiz polimorfizm çocuk kontrol grubunda tespit edilmemiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise obez çocuk hasta grubuyla çocuk kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,523$ ).

Gotada ve arkadaşları Val103 ile polimorfizmini ilk defa bildirmişlerdir (140). Farmakolojik çalışmalarda reseptörde valin aminoasidinin yerine izolösin aminoasidinin geçtiği polimorfik tiple yabanıl tip arasında fonksiyonel olarak fark olmadığı gösterilmiştir (141). Farooqi ve arkadaşları 2000 yılında Birleşik Krallıkta erken başlangıçlı 243 obez birey ve sağlıklı obez olmayan 54 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada obez gruptan 3 hastada, kontrol grubundan ise 1 hastada Val103 ile polimorfizmi saptamışlardır, ancak obez grupla sağlıklı kontrol grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (133). Yine Hinney ve arkadaşları 808'i obez, 327'si obez olmayan çocuk ve adölesanlarda yaptığı çalışmada obez 15 hastada %1,9 ve obez olmayan 9 hastada %2,8 Val103 ile polimorfizmini tespit etmiş olup iki grup arasında anlamlı fark bulamamıştır (141). Rosmond ve arkadaşları 38 erişkin obez ve 230 obez olmayan sağlıklı erişkin kontrol üzerinde yaptığı çalışmada obez grupta Val103 ile polimorfizmi tespit edememiş olup obez olmayan kontrol grubunda ise %5,7 oranında Val103 ile polimorfizmine rastlamıştır. Geller ve arkadaşlarının yaptığı ve toplam 7713 vakanın incelendiği meta analiz sonucunda; V103I ile obezite arasında ters ilişki bulunmuştur (142, 143). Büyüklük açısından popülasyon tabanlı bir çalışmada (7937 birey) Val103 ile allel taşıyıcılarının obezite için oldukça azalmış risk taşıdığını rapor etmiştir (OR: 0,69, %95 güven aralığında, p= 0.03) (144). 25 popülasyondan 29,563 kişiyi içeren bir meta analiz Val103 ile varyantı ve obezite riski arasındaki ters bağlantıyı (OR 0.82, %95 güven aralığında, p= 0,015) doğrulamış ve bu bulgu toplam 39,879 kişilik son bir meta analizle de desteklenmiştir (145).

Bizim yaptığımız çalışmada ne obez hasta grubunda ne de kontrol grubunda bu polimorfizm tespit edilmemiştir.

Mergen ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında ilk kez tanımladıkları Asn274Ser polimorfizmi sıklığı %5 olup obez bireylerin hepsi (2/40) heterozigottur (137). DNA dizi analizi ile gerçekleştirilen diğer çalışmalarda bu polimorfizme rastlanmamıştır (126,129).

Reinehr ve arkadaşlarının MC4R polimorfizmine sahip bireylerin yaşam tarzı değişikliklerinden nasıl fayda gördüğünü ve reseptör fonksiyonlarının araştırıldığı çalışmasında; Asn274Ser polimorfizmi de incelenmiş, bu polimorfizmin yabancı tip gibi davrandığı, normal reseptör fonksiyonuna sahip olduğu ve kilo vermek için uygulanan yaşam tarzı değişikliğinden gördüğü faydanın, polimorfizm taşımayıp obez olan gruptan farklı olmadığını göstermiştir (146).

Bizim yaptığımız çalışmada ise obez hasta grubunda ve kontrol grubunda söz konusu polimorfizm tespit edilmemiştir.

Lu Qi ve arkadaşları (147) 1533'ü T2DM olan toplam 5724 kadın obez hasta üzerinde rs17782313 polimorfizmini incelediği çalışmada TC ve CC genotipinin VKİ, insülin direnci ve artmış kalori alımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Artan kalori alımı özellikle yağ yönünden zengin beslenme biçimi olarak gösterilmiştir. Danimarka'dan Kring ve arkadaşlarının yaptığı ve 2010 yılında yayınladıkları çalışmada çocukluktan erişkinliğe kadar çeşitli tarihlerde kilo, boy ölçümleri bilinen ve temel biyokimyasal verilerine ulaşılabilen Danimarkalı 753 obez erkek ve rastgele seçilmiş 874 obez olmayan erkek birey

üzerinde MC4R yakın bölge polimorfizmlerinden rs17700633 ve rs17782313'ü araştırıldığı çalışmada; daha önceki çalışmalara zıt olarak, rs17700633'ün obeziteyle rs17782313'e göre daha fazla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada rs17700633 A-aleli ve rs17782313 C-allelinin artmış vücut yağ oranı, artmış VKİ, azalmış HDL kolesterol seviyeleri ve kandaki insülin düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalarla arasındaki farkın özellikle ileri derecede obezlerde rs17700633 A-aleli sıklığının rs17782313 C-aleli sıklığından daha fazla olmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (148). Yine rs17700633 ve rs17782313'ün yaşamın erken yıllarında, ağırlık regülasyonundaki etkilerini anlamak için Avon Ebeveyn ve Çocuk uzun dönem çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 5988 örnek incelenmiş, MC4R yakın bölge değişimlerinin ilk 42. aya kadar olan ağırlık artışına bir katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, 7-11 yaş grubundaki çocuklarda rs17782313 C-allelinin her bir fazla kopyasının, VKİ'de 0,1-0,3 Z skor ünitelik değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Bu artışın erişkinlerde olan Z skoru artışının 2 katı olduğu tespit edilmiştir. Bu genotipe bağlı farklılık, 7-11 yaş grubundaki çocuklarda VKİ'deki artış ve vücut yağ dağılımıyla ilişkili bulunmuş ve bulgular erken başlangıçlı şiddetli obezitesi bulunan çocuk ve adölesanlardaki 3 vaka kontrol çalışmasıyla desteklenmiştir. Essen ailesel obezite çalışmasında, 660 çekirdek ailede ileri derecede obezitesi olan çocuk ve adölesanlar incelenmiş, bu olgularda rs17782313 C-aleli aktarım oranının belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (149).

Yaptığımız çalışmada rs17782313 bölgesinde C allelini taşıma sıklığı incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak obez olan grupta C allelini taşıma sıklığı

kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,021$ ).

Yaptığımız çalışmada obez çocuk olgular içerisinde rs17700633 bölgesinde polimorfik allel taşıyan ve taşımayan gruplar arasında sırasıyla; total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, VLDL ve AKŞ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Buna karşın, polimorfik allel taşıyan grubun, İnsülin ve HOMA-IR düzeyi literatüre uyumlu olarak daha yüksek bulundu bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p=0,049$ ).

Yapmış olduğumuz çalışma ülkemizde çocukluk çağı obezitesinde MC4R ve MC4R yakın bölgesine ait 7 ayrı polimorfizmin incelendiği tek çalışmadır. Çalışmamızda MC4R polimorfizmlerinden Ser58Cys, Ile102Ser, Asn274Ser ve Val103Ile arasında çocukluk çağı obezitesi arasında ilişki tespit edilemezken, MC4R yakın bölge polimorfizmlerinden rs17700633 ve rs17782313'ün ise çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. MC4R polimorfizmlerinden Val50Met ise ülkemizdeki obez çocuklarda kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Sendromik olmayan obezitede temel neden enerji alımı ile enerji harcanması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Bu enerji dengesinin bozulmasında birçok gen ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Çalışmamızda araştırdığımız MC4R ve yakın bölge polimorfizmleri enerji alımı ve harcanması arasındaki dengenin enerji alımının artması yönüne kaymasına neden olmaktadır. Çocukluk çağında obeziteye neden olduğu düşünülen tek gen bozukluklarından MC4R ve MC4R yakın bölge polimorfizmleri, günümüzde

çocukluk çağı obezitesiyle en çok ilişkili olduğu düşünölen polimorfizmler olması nedeniyle önemlidir. Polimorfizmler toplumlar arası fark gösterebileceğinden, diğer toplumlarda yapılan çalışmalar toplumumuzu tam olarak yansıtmayabilir. Toplumlar arası genetik varyasyonlardan dolayı bizzat ölkemizdeki çocukluk çağı obezitesinin bu bölgelerle olan ilişkisini tam olarak aydınlatılması için daha geniş kapsamlı, birden çok merkezli büyük hasta ve kontrol guruplarıyla çalışılması ve bulunan polimorfizm ve mutasyonların in vitro çalışmalarla enerji regölasyonunda hangi yollarda etkili olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Obeziteyle ilişki olabilecek genetik değışikliklerin tespit edilebilmesi çocukların obeziteye yatkınlığının taranabilmesini ve ailelerin erken yaşlardan itibaren çocuklarını kilo alımına neden olabilecek çevresel faktörlerden korumasını, çocuklarını sedanter bir yaşam tarzından uzak tutmalarını sağlayacaktır.

## 6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada, daha önce monogenik, non-sendromik obezitenin nedeni olarak öne sürülen ve Türk toplumunda çocuk yaş grubunda araştırılmamış MC4R'ye ait beş polimorfizm ve MC4R yakın bölge polimorfizmlerinden iki polimorfizm araştırılmıştır:
- Bu bölgelerden Val50Met polimorfizm sıklığı çocuk kontrol olgularda obez çocuk olgulardan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç daha önceki çalışmalara zıt yöndedir.
- rs17782313 bölgesinde ise çocuk kontrol grubuna göre çocuk obez olan grupta C allelini taşıma sıklığı daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatürle uyumluluk gösterirken ülkemizde obez çocuklarda ilk defa çalışılan polimorfizmdir ve çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili bulunmuştur.
- Çocuk obez olgular içerisinde rs17700633 bölgesinde, polimorfizm gözlenen grubun, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri yine çocuk obez grup içinde polimorfizm tespit edilmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulguların daha önce yapılan çalışmalara uyumlu olduğu saptanmıştır.
- Obez olgular içerisinde rs17782313 polimorfizmini taşıyanların %40.4'ünün aynı anda rs17700633 polimorfizmini de taşıdığı saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Keller C, Stevens KR. Assessment, etiology, and intervention in obesity in children. *Nurse Pract* 1996; 21: 31-6, 38, 41-2.
2. Martorell R, Kettle K, Hughes ML, Grummer-Stawn ML. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *International Journal of Obesity* 2000; 24:959-67.
3. Klish WJ. Childhood obesity, Pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 1-6.
4. Iughetti L, Bacchini E, Dodi I, Bianchi A, Caselli G, Cozzini A, et al. Liver damage and obesity in pediatric age. *Pediatr Med Chir* 1996;18:57-59.
5. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr* 2000;136:365-369.
6. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. "Who is the wise man? The one who foresees consequences:". Childhood obesity, new associated comorbidity and prevention. *PrevMed* 2000;31:702-705.
7. Hyponen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000;23:1755-1760.
8. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* 2000;105:115.
9. Braet C, Mervielde I, Vandereycken WJ. Psychological aspects of childhood obesity: a controlled study in a clinical and nonclinical sample. *Pediatr Psychol* 1997;22:59-71.

10. Davies PSW. Childhood Obesity. In: Clinical Obesity, 1 ed. Oxford: Blackwell Science Limited, 1998: 292-310.
11. Kimm SY, Sweeney CG, Janosky JE, MacMillan JP. Self-concept measures and childhood obesity: a descriptive analysis. *J Dev Behav Pediatr* 1991;12:19-24.
12. Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr* 1998;128:411- 414.
13. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study. *AmJ Clin Nutr* 1998; 67:1111-8.
14. List JF, Haberner JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003;348:1160-1163.
15. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo G.S, Lank EJ, Cheetham, T, O’Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N. Engl. J. Med* 2003; 348: 1085–1095.
16. Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Human Molecular Genetics* 2008;17:3502-3508.
17. Alikashifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı pediatri dergisi* 2000;21:475-81.

18. Goulding A, Taylor RW, Gold E, Lewis-Bernard NJ. Regional body fat distribution in relation to pubertal stage: a dual energy X-ray absorptiometry study of New Zealand girls and young women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:546-51.
19. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537-556.
20. Ellis K, Shypailo R, Pratt J, Pond W. Accuracy of dual X-ray absorptiometry for body composition measurement in children. *Am J Clin Nutr* 1994;60:660-665.
21. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK. *Arch Dis Child* 1990;73:25-29.
22. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-10.
23. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85 and 95 percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
24. Ellis KJ; Abrams SA; Wong WW. Monitoring childhood obesity: assessment of the weight/height index. *Am J Epidemiol* 1999;150:939-46.
25. Roche AF. Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2521-29.

26. Michielutte R, Disker RA, Corbett WT, Schey HM, Ureda JR. The relationship between weight-height indices and triceps skinfold measure among children age 5-12. *AmJ Public Health* 1984;74:604-6.
27. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998;102:1-11.
28. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1623-7.
29. Perusse L, Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *AnnMed* 1999;31 Suppl 1:19-25.
30. Strauss R. Childhood obesity. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:1-29.
31. Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997;99:420-426.
32. Holtz C, Smith TM, Winters FD. Child obesity. *J Am Osteopath Assoc* 1999;99:366-71.
33. Bar-Or O, Foreyt J, Bouchard C, Brownell KD, Dietz WH, Ravussin E, et al. Physical activity, genetic, and nutritional considerations in childhood weight management. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:2-10.
34. Update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults-- United States, 1988-1994. *MMWRMorb MortalWkly Rep* 1997;46:198-202.
35. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159:14

36. Cameron N, Getz B. Sex differences in the prevalence of obesity in rural African adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:775-82.
37. Leung SS, Ng MY, Lau TF. Prevalence of obesity in Hong Kong children and adolescents aged 3-18 years. *Chung HuaYu Fang I HsuehTsa Chih* 1995;29:270-2.
38. al-Nuaim AR, Bamgboye EA, al-Herbish A. The pattern of growth and obesity in Saudi Arabian male school children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1000-5.
39. al-Isa AN, Moussa MA. Obesity among Kuwaiti preschool children aged 0-5 years: prevalence and comparison with the NCHS/CDC reference population. *Nutr Health* 1998;12:235-46.
40. Arslan M. Obesite. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775-87.
41. Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 2004; 66: 83-93.
42. P Cinaz, A Bideci, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu (Ed.), *Pediyatrik Endokrinoloji*, 1. Basım, *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1. 2003; 487– 505.
43. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1308–1313.
44. Gray GA. *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. Newtown, PA: Handbooks in Health Care, 1998:120.

45. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:131-139
46. Stunkard AJ, Srensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314:193–198
47. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322:1483–1487.
48. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. *Pediatric endocrinology*. Fifth edition. 2007; 1-52.
49. Faith MS, Pietrobelli A, Nunez C, et al. Evidence for independent genetic influences on fat mass and body mass index in a pediatric twin sample. *Pediatrics* 1999; 104:61–67
50. Jebb SA, Lambert J. Overweight and Obesity in European children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2000;159:2-4
51. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159:35-44.
52. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-76.
53. Strauss RS. Effects of the intrauterine environment on childhood growth. *BrMed Bull* 1997;53:81-95.
54. Agrav WS, Kraemer HC, Boekowitz RI, Korner AF, Hammer LD. Does a vigorous feeding style influence early development of adiposity? *J Pediatr* 1987;110:779-804.

55. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337: 869-873.
56. Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr* 1981;98:883-887.
57. Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:189-98.
58. Strauss R. Childhood obesity. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:1-29.
59. Birch LL. Effects of peer models' food choices and eating behaviors on pre-schoolers' food preferences. *Child Dev* 1980;51:489-496.
60. Klesges RC, Stein RJ, Eck LH. Parental influence on food selection in young children and its relationship to childhood obesity. *Am J Clin Nutr* 1991;53: 859-864.
61. Baughcum AE, Burklow KA, Deeks CM, Powers SW, Whitaker RC. Maternal feeding practices and childhood obesity: a focus group study of low-income mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1010-4.
62. Kromeyer K, Hauspie RC, Susanne C. Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children. *Ann Hum Biol* 1997;24:343-353.
63. Ardizzi A, Grugni G, Moro D, Guazzaloni G, Toselli E, Morabito F. Epidemiology of childhood obesity: prevalence in North-West Italy. *Minerva Pediatr* 1996;48:99-103.
64. Patterson ML, Stern S, Crawford PB, McMahon RP, Similo SL, Schreiber GB, et al. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and

white girls: NHLBI's Growth and Health Study. *J Natl Med Assoc* 1997;89:594-600.

65. Gnani R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 2000;16:797-803.
66. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: A review of the literature. *Psychological Bulletin* 1989;105:260-275.
67. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
68. Mossberg H. 40-year follow up overweight children. *Lancet* 1989;2:491-493.
69. Clark DC, Garn SM. Trends in fatness and the origins of obesity. *Ad Hoc Committee to Review the Ten-State Nutrition Survey. Pediatrics.* 1976;57:443-56.
70. Locard E, Mamelle N, Munoz F, Miginiac M, Bilette A, Rey S. Life style of children and obesity in a population of 5-year-old children. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1992;40:460-466.
71. Darcan Ş, Çoker M, Can Ş, Gökşen D. Çocukluk çağı eksojen obezitesi gelişiminde ailesel ve çevresel faktörlerin rolü. *Ege Pediatri Bülten* 2000;7(2):73-76.
72. Poskitt, A. The Fat Child. In: *Clinical Pediatric Endocrinology.* Brokk G:D. (ed). 3 nd Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford. Pp. 1995:210-233.

73. Kabalak T, Obezitenin diyetle tedavisi, Ed: Yılmaz C. , Obezite, Nobel Tıp Kitapevleri, 1995: 107-137.
74. Yurttagül, M. Hafif Şişman ve Şişman Kadınların Beslenme Alışkanlıkları ve Zayıflamaya İlişkin Tutum ve Davranışları. Beslenme ve Diyet Dergisi, 1995;24(1): 59- 73.
75. Gortmaker S, Dietz W, Sobol A And Wehler C. Increasing Pediatric Obesity in the United States. AJDC. May 1987;141: 535-540.
76. Finberg L, Dweck M, et al. Prudent Life-Style for Children: Dietary Fat and Cholesterol. Pediatrics Vol.1986; 78:3.1
77. Fitzgerald SJ, Kriska AM, Pereira MA et al. Associations among physical activity television watching and obesity in adult Pima Indians. Med. Sci. İn Sports Exercise 1997: 910-915.
78. Özgen G. Obezite tedavisinde Egzersizin Rolü. Obezite ve tedavisi. Dizgi, Tasarım, Baskı ve Cilt Mart Matbaacılık. İstanbul,1999:10-20.
79. Baysal A. Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi. Hatipoğlu Yayınevi Ankara, 1988:11-21.
80. Ching PL, Willett WC, Rimm EB, et al. Activity level and risk of overweight in male health professionals. Am J Public Health 1996; 86: 25-30.
81. Fontvielle AM, Kriska A, Ravussin E. Decreased physical activity in Pima Indian compared with Cacasian children. Int. J. Obez 1993; 17: 445-452.
82. Coon KA. Television and children's consumption patterns. A review of the literature. Minerva PEDIATR 2002; 54: 423-36.

83. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed. New York; McGrawHill; 2007:796-816.
84. Wadden AT, Stunkard AJ, editörler. Obezite Tedavisi El Kitabı. Vücut ağırlığının regülasyonu: Nöral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık 2003:19-41.
85. Orhan Y. Şişmanlık. Sencer E (editör) Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001:716-33.
86. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology 2004;40:177-84.
87. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2714-2718.
88. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000;143:293-311.
89. Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals; an autonomic and endocrine hypothesis. Physiol Rev 1979; 59:719-809.
90. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg A.D. A Leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nature Genetics 1998;18:213-215.

91. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;177:351-5.
92. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C, et al. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007;22:511-527.
93. Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.
94. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin: An adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005;54:133-40.
95. Kralisch S, Klein J, Blüthner M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:863-72.
96. Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 2007;62:285-92.
97. Dietz WH. Barriers to the treatment of childhood obesity. *J Pediatr* 1999;134:535-536.
98. Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:802-810.
99. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa heart study. *Pediatrics* 1999;03:1175-1182.
100. Bray GA. Clinical evaluation of the overweight patient. *Up To Date* 2000;31-41.

101. Taylor RW, Janes IE, Williams SM, Goulding A: Evaluation of waist circumference, waist -to-tip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy X-ray absorptiometry in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:490-500.
102. Çorakçı A. Risk faktörü olarak obezite. *Aktüel Tıp Dergisi, Obezite Özel Sayısı* 2001; 6:33-39.
103. Young TK, Dean H J, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes *J. Pediatr.* 2000: 365-369.
104. Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. *Katkı Pediatri dergisi* 2000; 21: 574-581.
105. Harada K, Orino T, Takada G. Body Mass Index Can Predict Left Ventricular diastolic filing in asymptomatic obese children. *Pediatric Cardiol* 2001; 22:273-278.
106. Poirier P, Çeviren: Kahramanoğlu M, Kalp ve Obezite; Falster V(ed). *TheHeart*,10.Baskı 2000;2289-2303.
107. Berkalp B, Cesur V, Corapcioglu D, Erol C, Baskal N. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 1995;10;52(1):23-6.
108. Devereux RB: Facc Left ventrual mass in children and adolescents. *JACC* 1988;12,3;709-711.
109. Ikuo H, Fukikolchida, Tubata S, Hammamichi Y, Miyazaki A. A novel method for 53 indexing echocardiographic left ventricular mass in infants, children and adolescents: evaluation of obesity-induced left ventricular hypertrophy. *Pediatrics İnternational* 1999;41;126.

110. Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR, Lauer RM: Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. The Muscatine Study. *Hypertension*. 1988;12(2):206-213.
111. Chung WK, Patki A, Matsuoka N, Boyer BB, Liu N, Musani SK et al. Analysis of 30 Genes (355 SNPS) Related to Energy Homeostasis for Association with Adiposity in European-American and Yup'ik Eskimo Populations. *Hum Hered* 2009;67:193-205.
112. Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J* 1999;18: 1723-1729.
113. Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science* 1992; 257:1248-1251.
114. Gantz I, Konda Y, Tashiro T, Shimato Y, Miwa H, Munzert G 'et al'. Molecular cloning of a novel melanocortin receptor. *J Biol Chem*. 1993;268:8246-8252.
115. Smith AI, Funder JW. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system and peripheral tissues. *Endocr Rev* 1988;9:159-179.
116. HO G, Mackenzie R.G Functional Characterization of Mutations in Melanocortin-4 Receptor Associated with Human Obesity *J. Biol. Chem*. 1999;274:35816-35822.

117. Gantz I, Miwa H, Konda Y, Tashiro T, Shimoto Y, Tashiro T, et al. Molecular Cloning, Expression, And Characterization Of A Fourth Melanocortin Receptor. *J Biol Chem.* 1993; 268:15174-79.
118. Macneil DJ, Howard A.D, Guan X, Fong TM, Nargund RP, Bednarek MA, et al. The role of melanocortins in body weight regulation: opportunities for the treatment of obesity *Eur. J. Phar* 2002; 450: 93-109.
119. Defective Melanocortin 4 Receptors in Hyperphagia and Morbid Obesity [editorial]. *N Engl J Med* 2003;348:12.
120. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham K, O’Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in melenacortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-1095
121. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160-1163.
122. Clement K, Ferre P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res* 2003; 53: 721-725.
123. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348: 1096-1103.
124. Tao YX, Segaloff DL. Functional characterization of melanocortin-4 receptor mutations associated with childhood obesity. *Endocrinology* 2003;144:4544–4551.
125. Gotoda T, Scott J, Aitman TJ. Molecular Screening Of The Human Melanocortin-4 Receptor Gene: Identification Of A Missense Variant

Showing No Association With Obesity, Plasma Glucose, Or Insulin  
*Diabetologia* 1997; 40:976-9.

126. Hinney A, Schimidt K, Nottebom K, Heibult AB, Ziegler A, Gerber G, et al. Several Mutations In The Melanocortin-4 Receptor Gene Including A Nonsense And A Frameshift Mutation Associated With Dominantly Inherited Obesity In Humans *J. Clin. Endocrin. Met.*, 84;4 1483-86 (1999)
127. Ohshiro Y, Ueda SK, Shimariji Y, Nakagawa T, Tsunoda K, Nishi M, et al. Molecular Scanning For Mutations In The Melanocortin-4 Receptor Gene In Obeze/Diabetic Japanese *Ann. Hum. Genet* 1999;63:483-487.
128. Schiöth HB, Lagerström MC, Watanobe H, Jonsson L, Vergoni AV, Ringholm A, et al. Functional Role, Structure, and Evolution of the Melanocortin-4 Receptor *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 994:74-83.
129. Gu W, Tu Z, Kleyn PW, Kissebah A., Duprat L., Lee J, et al. Identification and Functional Analysis of Novel Human Melanocortin-4 Receptor Variants *Diabetes* 1999;48: 635-639.
130. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp PA. Missense Mutation In The Human Melanocortin-4 Receptor Gene In Relation To Abdominal Obesity And Salivary Cortisol *Diabetologia* 2001;44:1335-1338.
131. Berthelie CL, Durand E, Dubern B, Shapiro A, Dazin P, Weill J. Intracellular Retention is A Common Characteristic Of Childhood Obesity-Associated MC4R Mutations *Hum. Mol. Genet* 2003;12:145-153.
132. Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, et al. Melanocortin 4 Receptor Sequence Variations Are Seldom a Cause of

Human Obesity: The Swedish Obeze Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis Cohort *J. Clin. Endocrin* 2002 ;87: 4442-46.

133. Farooqi IS, Yeo GSH, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G. Dominant And Recessive Inheritance Of Morbid Obesity Associated With Melanocortin 4 Receptor Deficiency *J. Clin. Invest* 2000;106:271-279.
134. Mergen M, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C. A Novel Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Gene Mutation Associated With Morbid Obesity *J. Clin. Endocrin. Met* 2001;86: 3448-51.
135. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics, second edition 1999 page 119, Bath pres.
136. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guybrand B, Froguel P. Melanocortin-4 Receptor Mutations Are A Frequent And Heterogeneous Cause Of Morbid Obesity *J. Clin. Invest* 2000; 106 :253-262.
137. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD. Localization of the Melanocortin-4 Receptor (MC4-R) in Neuroendocrine and Autonomic Control Circuits in the Brain *Mol Endocrin* 1994;8:1298-1308.
138. Dubern B, Clement K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-grand B. Mutational Analysis Of Melanocortin-4 Receptor, Agouti-Related Protein, And  $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormone Genes In Severely Obeze Children *J. Ped* 2001;139:204-209.
139. Yurtcu E, Yilmaz A, Ozkurt Z, Kolukisa E, Yilmaz M, Keles H, et al. Melanocortin-4 receptor gene polymorphisms in obese patients. *Biochem Genet* 2009 Apr;47(3-4):295-300.

140. Gotoda T, Scott J, Aitman TJ. Molecular Screening Of The Human Melanocortin-4 Receptor Gene: Identification Of A Missense Variant Showing No Association With Obesity, Plasma Glucose, Or Insulin. *Diabetologia* 1997;40: 976-979.
141. Hinney A, Schmidt, A, Nottebom K et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*1999 ;84:1483–1486.
142. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. *Diabetologia* 2001;44: 1335–1338.
143. Geller F, Reichwald K, Dempfle A et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 572–581.
144. Heid IM, Voilmert C, Hinney A. Association of the V103I MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet* 2005;42:21.
145. Stutzmann B, Vatin V, Cauchi S. Nonsynonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: tht two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007;16:1837-1844.

146. Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, Toschke MA, Brumm H, Biebermann H. Lifestyle Intervention in Obese Children With Variations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *Obezity* 2009;17:282-289.
147. Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet.* 2008;17(22):3502-8.
148. Sii Kring C Holst, S Toubro, A Astrup, T Hansen, O Pedersen. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *International Journal of Obezity* 2010;34:182-189.
149. Loos RJF, Lindgren CML, Li S, Wheeler F, Zhao JH, Prokopenko I. Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics* 2008; 40(6):768-775.

## 8. ÖZET

**“Türk toplumunda çocukluk çağı obezitesinin MC4R geni ve bu gene komşu bölgelerde meydana gelen mutasyon ve polimorfizmlerle olan ilişkisinin araştırılması”**

Çocukluk çağı obezitesi, özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla beraber bütün dünyada artan bir prevalansa sahiptir. Halk sağlığına olan önemli etkisi açısından, çocukluk çağı obezitesi yakından takip edilmelidir. Birçok araştırmacı MC4R polimorfizmlerinin ve güncel olarak da MC4R yakın bölge değişikliklerinin erişkin ve çocuklarda ve monogenik obezitenin nedeni olabileceğini gösteren çalışmalar yapmıştır.

Bu tez çalışmasında Türk toplumunda çocukluk çağı obezitesinin MC4R geni ile bu gene komşu bölgede bulunan Ser58Cys, Val50Met, Ile102Ser, Val103Ile, Asn274Ser, rs17782313 ve rs17700633 polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Val50Met polimorfizmi, kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş ve obeziteyle arasında negatif ilişki kurulmuştur. MC4R yakın bölge polimorfizmlerinden rs17700633 çocuk obez hastalarda insülin direnciyle ilişkili olarak bulunmuş ve yine araştırılan MC4R yakın bölge polimorfizmlerinden rs17782313 polimorfizminde ise polimorfik alleli taşıma sıklığı çocuk obez hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Son olarak, rs17782313 polimorfizmini taşıyanların %40.4'ünün aynı anda rs17700633 polimorfizmini de taşıdığı saptanmıştır. Bu konuda yaptığımız çalışma ve gelecekte daha çok hasta üzerinde yapılacak yeni çalışmalar obezitenin genetik nedenlerini aydınlatılabilecek ve saptanan genetik bozukluklar riskli guruplarda bir test paneli şeklinde taranabilecektir.

**Anahtar Kelimeler: Obezite, MC4R, MC4R yakın bölge, polimorfizm**

## **9. ABSTRACT**

### **“The relationship between MC4R gene and near MC4R gene polymorphisms with childhood obesity in Turkish population”**

Childhood obesity especially have a high prevalence in developed countries, although the prevalence is still increasing all over the world. Childhood obesity should be closely monitored for its major impact on the public health. Many researchers have made many studies with MC4R gene and near MC4R polymorphisms which can be associated with monogenic childhood obesity and adult obesity.

In this study the relationship between MC4R gene and near MC4R polymorphisms such as; Ser58Cys, Val50Met, Ile102Ser, Val103Ile, Asn274Ser, rs17782313 and rs17700633 with childhood obesity in Turkish population has been searched.

Val50Met polymorphism was found to be high in the control group and a negative correlation was determined with the childhood obesity. Near MC4R polymorphism rs17700633 was associated with insulin resistance and regarding rs17782313 polymorphism, the polymorphic allele frequency was higher in the obese group. Finally, we find that %40.4 of the rs17782313 polymorphism carriers also have rs17700633 polymorphism at the same time. Our study and additional studies in this area with the participation of more patients can help to detect the genetic origin of the obesity and maybe the test panel can be performed to detect risk groups.

**Key words: Obesity, MC4R, MC4R near, polymorphism**

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

<b>Adı</b>	: Özgür
<b>Soyadı</b>	: ERKAL
<b>Doğum Tarihi ve Yeri</b>	: 13.06.1978, Ankara
<b>Eğitimi</b>	: 2006-2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'de Arş. Gör. Dr. 1997-2004 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 1989-1996 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi
<b>Yabancı Dili</b>	: İngilizce
<b>Üye Olduğu</b>	
<b>Bilimsel kuruluşlar</b>	: Tıbbi Genetik Derneği

### Bilimsel Etkinlikleri

#### Tamamlanmış Projeler :

- 1- Hashimoto Tiroiditi Olan Çocuk Ve Ergenlerde CTLA4 Gen Polimorfizminin Araştırılması.** Bu proje “Çocuk ve Ergen Obezite Derneği” tarafından desteklenmiştir.

**Proje Çalışanları :**

Yönetici : Prof. Dr. Aysun Bideci

Uzm. Dr. Ediz Yeşilkaya

Arş. Gör. Dr. Altuğ Koç

Doç. Dr. Orhun Çamurdan

Uzm. Dr. Mehmet Boyraz

**Arş. Gör. Dr. Özgür Erkal**

Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün

Prof. Dr. Peyami Cinaz

**Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

1. **Erkal Ö**, Yirmibeş Karaoğuz M, Koç A, Nas T. Prenatal tanıda mos 45,X/46,X,+mar.ish der(Y)(DYZ1+,SRY+) dn karyotipine sahip fetüs. Türkiye Klinikleri Obstetrik ve Jinekoloji Dergisi 2009. (Kabul belgesi mevcut).

**Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

1. Koç A, Arısoy Ö, Pala E, Erdem M, Öztürk Kaymak A, **Erkal Ö**, Yirmibeş Karaoğuz M. Prenatal Diagnosed Mosaic Ring Chromosome 22 Case with Terminal 22q13 Deletion. J Obstet Gynaecol Res 2009;35(5):978-982.
2. Yeşilkaya E, Koç A, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, **Erkal Ö**, Ergün MA, Cinaz P. CTLA4 Gene Polymorphisms in Children and Adolescents with Autoimmune Thyroid Diseases. Genet Test. 2008 Sep;12(3):461-464.

**Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings)**

**basılan bildiriler :**

1. Kaymak A, Koç A, Erkal Ö, Ergün MA, Perçin EF. A neonate with omphalocele and patent ductus arteriosus with a 46,XX,t(1;2)(q42;q32) karyotype. Sixth European Cytogenetics Conference, İstanbul, Türkiye, 7-10 Temmuz 2007. (Poster sunusu)
2. Aydın H, Tug E, Düzenli S, Erkal Ö, Yoldas A, Yirmibeş Karaoğuz M. Meningomyelocele and renal hypoplasia. A rare case report. Seven European Cytogenetics Conference, Stokholm, İsveç, 4-7 Temmuz 2009. (Poster sunusu).

**Ulusal bilimsel toplantılarda bildiri kitaplarında basılan sözlü sunumlar :**

1. Erkal Ö, Karaer K, Ergün MA, Perçin EF. A case with Treacher Collins Syndrome, 4. Dismorfoloji Günleri Taksim, 2009, İstanbul.

**Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

1. Erkal Ö, Karaoğuz MY, Koç A, Nas T. Prenatal tanıda mos 45,X/46,X,+mar.ish der(Y)(DYZ1+,SRY+)dn karyotipe sahip olguda tanıda izlenen algoritma. 8. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi Çanakkale 06-09 Mayıs 2008 (Poster sunusu).
2. Erkal Ö, Karaer K, Ergün MA, Perçin EF. Trizomi 9P'li bir olgu klinik ve sitogenetik tanı. 5. Ulusal Tıbbi Genetik Sempozyumu, Bolu-Abant 8-11 Ekim 2009 (Poster sunusu).

3. Kayhan G, **Erkal Ö**, Demir E, Karaoğuz MY, Perçin EF. 2q37 delesyonlu bir olgu 5. Ulusal Tıbbi Genetik Sempozyumu, Bolu-Abant 8-11 Ekim 2009 (Poster sunusu).

**Ödüller:**

1. Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Science Citation Index-Journal Citation Reports yayın ödülü.

## **11. EKLER**

**Ek-1** Yerel Etik Kurul Kararı

**Ek-2** Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Protokolü



T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU  
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNİVERSTY  
ANKARA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI  
İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	*Türk Toplumunda çocukluk çağı obezitesinin MC4R geni ve bu gene komşu bölgelerde meydana gelen mutasyon ve polimorfizmlerle olan ilişkisinin araştırılması*				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Doç.Dr.Mehmet Ali Ergün				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 412	Tarih : 22 Aralık 2008				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım, yöntemler ve aydınlatılmış onamın yeterliliği yönünden incelenmiş, bütçe dışında uygun olduğuna karar verilmiştir. Etik Kurul kararı; projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Etik Kurula bildirilmesi gerekmektedir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, HELSİNKİ BELGESİ, BİYOETİK SÖZLEŞMESİ					
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Necla BUYAN BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Firdevs Aktaş ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Fatma ATALAY ÜYE	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	G.Ü.T.F Fiziksel Tıp ve Reha.A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D.	E	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya Ecz. Fak.	G.Ü.E.F (Ecz.Fak.) Farmasötik Kimya	K	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K	x E H	X H	Katılmadı
Doç.Dr.Mehmet Ali Ergün ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	E	x E H	xx E H	Oylamaya Katılmadı
Doç.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D.	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x E H	X H	Raporlu
Doç.Dr.Münci YAĞCI ÜYE	İç Hastalıkları - Hematoloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	x E H	xx E H	
Yrd.Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x E H	X H	Katılmadı
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x E H	X H	Katılmadı

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Form-3

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
PROTOKOLU**

Proje Kod No : 01/2009-08  
Proje Yöneticisi : DOÇ.DR. MEHMET ALİ ERGÜN  
Proje Adı : Türk Toplumunda çocukluk çağı obezitesinin MC4R geni ve bu gene komşu bölgelerde meydana gelen mutasyon ve polimorfizmlerle olan ilişkisinin araştırılması

**TARAFLAR**

1. Resmi Gazete'nin 10.04.2002 tarih ve 24722 sayılı nüshasında yayınlanan 2547 sayılı Kanun'unun 4684 sayılı Kanun'la değişik 58. maddesi gereğince kurulan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) İta Amiri Prof. Dr. Metin AKTAŞ ile yukarıda Adı ve Soyadı yazılı Proje Yöneticisi DOÇ.DR. MEHMET ALİ ERGÜN arasında aşağıdaki şartlarla bir araştırma projesi protokolü yapılmıştır.

**SÖZLEŞMENİN KONUSU**

2. Bu sözleşmenin konusu, ekli araştırma projesi başvuru formunda ayrıntıları verilmiş olan projenin Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesidir.

**PROJE YÖNETİCİSİNİN GÖREVLERİ**

3. Projenin Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hazırlama ve Değerlendirme Yönergesi'nde belirtilen esaslara bağlı kalarak protokole ekli araştırma projesi başvuru formunda belirtilen program içinde, protokoldeki süre, amaç ve şartlara uygun olarak yürütülmesi, geliştirilmesi ve sonuçlandırılmasından proje yöneticisi sorumludur.

Desteklenmesi kabul edilmiş projenin amaç, kapsam, süre, program, araştırmacılar ve bütçesinde Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun yazılı izni alınmadan hiçbir değişiklik yapılamaz.

Proje Yöneticisinin emekli olması veya Üniversiteden herhangi bir sebeple ayrılması halinde, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu proje yöneticilik görevini ilgili birimin (Bölüm, Yüksekokul veya Fakülte) önerisiyle proje personelinin birine veya bir başka öğretim üyesine verir.

**ARAÇ, GEREÇ VE DONANIM**

4. Yurt içinden veya yurt dışından temin edilerek projeye tahsis edilen sarf malzemesi dışındaki, demirbaş niteliğindeki her türlü teçhizat Gazi Üniversitesi'nin malı olup ayniyat kaydına müteakip ilgili birimin ayniyat mutemedine zimmetlenir.

**RAPORLAR**

5. Proje Yöneticisi projenin yürürlükte olduğu yılların **30 Haziran ve 31 Aralık** tarihlerine kadar proje çalışmalarının gidişi ve proje harcama durumlarıyla ilgili altı aylık dönemlerde birer gelişme raporunu ve ayrıca istenildiğinde projeye ilişkin ayrıntılı bilgileri ilgili birimin Uzmanlar Grubuna vermekle yükümlüdür.

6. BAP Komisyonunun gerekli görmesi halinde, BAP Komisyonu Başkanı projeye ilgili çalışmaları yerinde inceleyebilir veya inceletebilir. Bu durumlarda proje yöneticisi projeye ilgili her türlü teknik, idari ve mali bilgileri ve belgeleri incelemeye hazır bulundurmak ve incelemeyi kolaylaştıracak bütün yardımları yapmakla yükümlüdür.

7. Proje yöneticisi projenin sona ermesini izleyen 3 ay içerisinde Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Hazırlama ve Değerlendirme Yönergesi'nin 13. maddesinde belirtilen esaslar dahilinde hazırlanacak, tüm araştırma sonuçlarını içeren Kesin Raporu, ayrıca araştırma devam ederken bilimsel toplantılara sunulan bildiri metinleri ile varsa ara yayınların birer örneğini de ilgili birimin Uzmanlar Grubuna vermekle yükümlüdür

Proje kapsamında yapılacak yayınlarda çalışmanın Gazi Üniversitesi tarafından desteklendiğinin açık bir şekilde belirtilmesi zorunludur.

#### **GÜVENLİK ÖNLEMLERİ**

8. Proje yöneticisi, proje yerinde kazaları önleme ve sağlık şartları bakımından gerekli her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından ve etik kurallarının uygulanmasından sorumludur.

Klinik veya canlı hayvan türleri üzerinde uygulanacak deneysel çalışmalarda ilgili Etik Kurul(lar)dan onay alınması zorunludur. Bu konuda tüm sorumluluk proje yöneticisine aittir.

#### **GİZLİLİK**

9. Proje yöneticisi, projeye ilgili olarak elde edilecek bilgilerin gizliliğinin korunması bakımından Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na karşı sorumludur. Ulusal güvenlik, milli ekonomi ve ülke çıkarları aleyhine kullanılacak proje sonuçları üzerinde proje yöneticisi ve yardımcı araştırmacılar tarafından haber ya da beyanat verilemez ve yayın yapılamaz.

#### **MUTEMET ELİ İLE HARCAMALAR**

10. Harcamalar ilgili birimlerin (Fakülte/Y.Okul) avans ve kredi işlemleri için görevlendirilen mutemetler tarafından alınacak avanstan kanıtlayıcı evrak karşılığı yapılır. Verilen bu avansın usulüne uygun olarak mahsubu yapılmadan yeniden avans verilmez.

#### **PATENT HAKLARI**

11. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmek suretiyle ele alınan bir projenin sonucunda 17.07.1963 tarih ve 278 sayılı Kanun'un 2/a maddesine göre bir ihtira meydana gelmesi halinde, bu ihtira aynı Kanun'un 21. maddesi uyarınca Gazi Üniversitesi'ne ait olacaktır. Ancak Gazi Üniversitesi bu ihtiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edineceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'unu ihtirayı yapana veya yapanlara verecektir.

Bilgisayarlarla ilgili araştırmalarda yazılan programlar CD veya disketleri ile teslim edilir.

#### **DESTEK MİKTARI**

12. Projeye, ayrıntılan protokole ekli, araştırma projesi öneri formunda belirtilen ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından kabul edilen toplam 12.090 TL destek sağlanacak olup, bu destek bütçenin serbest bırakıldığı oranda kullanılabilir.

#### **ÖDEMENİN KESİLMESİ, HARCAMALARIN GERİ ALINMASI VE TAZMİNAT**

13. Protokol gereğince yapılan ödemelerin, protokol şartlarına uygun olarak kullanılmadığının gelişme raporlarındaki ayrıntılı bilgilerden veya yapılan incelemelerden anlaşılması, proje gelişme raporlarının öngörülen tarihlerde verilmemesi veya proje yöneticisinin Gazi Üniversitesinden ayrılması hallerinde başkaca bir uyarıya gerek kalmadan

protokol gereğince yapılan ödemeler her zaman durdurulabilir. Başka talepler saklı kalmak üzere verilmiş araç, gereç ve donanım derhal geri alınır ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından gerekli görüldüğü takdirde, proje başka bir araştırmacıya veya araştırma grubuna verilebilir. Projenin bu yolla sonuçlanması ile sağlanacak yararlılardan proje ile ilişkisi kesilenler hiçbir hak talep edemezler.

Projenin durdurulması veya yönetmelik ve yasal gereklerin yerine getirilmeden bırakılması halinde, proje yöneticisi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından proje kapsamında yapılan yolluk, hizmet alımı ve tüketim malzemesi harcamalarını, uygulamada bulunan yasal faizi ile birlikte Bilimsel Araştırma Projelerine geri ödemekle yükümlüdür. Bu durumda desteklenen proje iptal edilmiş ve protokol feshedilmiş sayılacaktır.

#### YÜRÜRLÜK SÜRESİ

14. Bu protokol 01.04.2009 tarihinden 31.03.2011 tarihine kadar yürürlüktedir.

#### PROTOKOL SÜRESİNİN UZATILMASI

15. Protokol süresinin uzatılması; proje yöneticisi tarafından protokol süresinin bitimi tarihinden en az 1 (bir) ay önce ilgili Uzmanlar Grubu'na teklif edilmesi ve Uzmanlar Grubu'ndan alınacak olumlu görüşün Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nca uygun görülmesine bağlıdır.

Ek süre 1 (bir) yılı, ek ödenek ise proje toplamı bütçesinin % 50'sini geçemez.

#### YETKİLİ MERCİ

16. Anlaşmazlık halinde yetkili merci, Ankara Mahkemeleri ve İcra Daireleridir.



GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Adına

Prof. Dr. Metin AKTAŞ  
Rektör Yardımcısı

PROJE YÖNETİCİSİ



DOÇ.DR. MEHMET ALİ ERGÜN