



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUKLARDA VE ADÖLESANLARDA LEPTİN (+19) AG,
LEPTİN (2548) GA VE LEPTİN RESEPTÖR GLN 223 ARG GEN
POLİMORFİZMİNİN, OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Serap BİLGE

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN

TOKAT-2017

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatımda ve tez hazırlık aşamasında desteğini esirgemeyen, klinik deneyim ve tecrübeleri ile yetişmemde katkısı olan, değerli Doç. Dr. Resul YILMAZ'a,

İlk başladığım günden itibaren bilgisi ile beni destekleyen, araştırmanın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek, saygıdeğer danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN'a,

Akademik olarak beni yetiştiren, bilgisi ve nezaketi ile bana yol gösteren, yayın konusunda beni sürekli motive eden Neonatalog Doç. Dr. şahin TAKÇI'ya,

Klinik deneyimlerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Ali GÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ, Yrd. Doç. Dr. Tuba KASAP, Yrd. Doç. Dr. Vehbi DOĞAN'a, Doç. Dr. Deniz ANUK İNCE ve Yrd. Doç. Dr. Samet Özer'e,

Tez çalışması döneminde teknik yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Osman DEMİR'e

Asistanlık süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaştıkları için çalışma arkadaşlarıma'

Hayatımda her dönemde yanımda olan, bana güven veren ve kararlı olmamı sağlayan aileme'

En içten teşekkür , sevgi ve saygılarımla

ÖZET

Obezite kabul edilir ölçülerin üzerinde aşırı yağlanma durumudur ve bilindiği üzere multifaktöriyel bir sağlık sorunu olup genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkan klinik bir durumdur. Metabolik sendrom merkezi ya da abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K ve yüksek açlık glukoz düzeylerinden en az üçüne sahip olunması olarak tanımlanmaktadır. Leptin, dolaşımdaki miktarı vücuttaki yağ kütlesi ile orantılı olan metabolik ve nöroendokrin bir hormondur. Gıda alımını azaltarak ve enerji harcanmasını artırarak vücut ağırlığını, homeostazını düzenlemektedir. Leptin geninde bulunan birçok polimorfizmin obezite ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Amaç: Bu çalışmanın amacı obez çocuklarda ve adölesanlarda Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg Gen polimorfizminin obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Yöntem-Gereç: Çalışmaya Eylül 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Kliniği'ne başvuran obezite tanısı alan 174 hasta ve 150 sağlıklı çocuk dahil edildi. Bütün olguların yaşları 6 ile 17yaş arasında idi. Olguların antropometrik ölçümleri, klinik ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg Gen polimorfizminin genotiplendirmesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Obez çocuklarda yaş ortalaması $11,6 \pm 2,79$ yıl iken, sağlıklı kontrol grubunda $10,95 \pm 3,36$ yıl olarak saptandı.

Leptin(+19) AG, Leptin (2548) GA gen polimorfizm ve obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı, $p > 0,05$ olarak bulundu.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg Genom GG, AG ve AA, obezlerde 24 [%16,5] , 54 [%37] ve 68 [%46,5] iken, kontrol grubunda 18 [%12] 77 [%51] ve 55 [%37] idi. p değeri $p < 0,05$ olarak saptandı.

Leptin (+19) GA, Leptin (2548) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg polimorfizm ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı $p > 0,05$.

Sonuç: 20 yılı aşkın süredir yapılan araştırmalar vücut ağırlığının belirlenmesinde genetik faktörlerin çok önemli roller oynadığını ifade etmektedir. Yaptığımız çalışmada Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile obezite ve metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı ancak bizim çalışmaya dahil ettiğimiz obez grupta Leptin Reseptör Gln 223 Arg polimorfizm ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu, ancak metabolik sendrom ile olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Leptin, Obezite, Metabolik sendrom, Polimorfizm, PCR ve Genetik yatkınlık.

ABSTRACT

Obesity is the excess of body fat. It's multifactorial health problem that is occurs as a result of the interaction between genetic and enviromental factors. Metabolic syndrome is defined as the presense of at least three of the following criteria central or abdominal obesity, hypertention, hypertriglyceridemi, low HDL- Cholestrol and high fasting glucose levels in an individual. Leptin is a metabolic and neuroendocrine hormone which is present in the circulation in amounts proportional to fat mass that acts to reduce food intake and increase energy expenditure thus regulating body weight and homeostasis, various polymorphisms are shown to be present in the Leptin gene and Leptin Receptor which has relation with obesity

Aim of the study: The aim is to show the association of Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA and Gln 223 Arg Leptin Receptor polimorphyism with obesity and metabolik syndrome in the children between 6-17 years

Materials and methods:174 patients that diagnosed as an obese and 150 healthy children that applied to pediatric polyclinics of Gaziosmanpaşa university hospital between September 2014-March 2015 were included in this research. The age of all children were between 6 to 17 years, anthropometric, clinic and laborotary results were recorded. The Genotyping of Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA, Leptin Receptor Gln 223 Arg polymorphisms was made using the Polymerase Chain Reaction

Results:In our patients the average age was $11,6\pm 2,79$ years in obese group and $10,95\pm 3,36$ years in healthy control group., there was no relation between Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA gene polymorphism and obesity $p > 0,05$.

Leptin receptor Gln 223 Arg Genom GG, AG ve AA, was 24 [%16,5] , 54 [%37] and 68 [%46,5] in obese group and 18 [%12], 77 [%51] and 55 [%37] in control group. $P < 0,05$

In our study, there was no relation between Metabolic syndrome and Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA and Leptin reseptör Gln 223 Arg polymorphism $p > 0,05$

Conclusion: Studies over more than two decades show that the genetic factors play an important role in indicating body weight. In our study, Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA gene polymorphisms was found not to be associated with obesity and metabolic syndrome, but Leptin Reseptor Gln 223 Arg polymorphism was found to be associated with obesity but not with metabolic syndrome.

Key words: Leptin Obesity, Metabolic syndrome, Polymorphism, PCR, Genetic Susceptibility.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo.1: Persentil değerlerine göre ocuklarda VKİ 'nin Yorumlanması.....	7
Tablo.2: NCEP ve WHO nerilerine göre metabolik sendrom ltleri.....	11
Tablo.3: National Cholestrol Education Program (Adult Treatment Panel [ATP] III) ltlerine göre metabolik sendrom tanısı.....	11
Tablo.4: Rodent obezite mutasyonları.....	32
Tablo.5: Monogenik obezite sendromlarına neden olan genlerin ve fenotipik zellikleri.....	35
Tablo.6: Hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilip edilmeme kriterleri...	39
Tablo.7: Agaroz jel elektroforezinde kullanılan tampon ve solüsyonu.....	41
Tablo.8: Kullanılan primer dizileri.....	42
Tablo.9: Polimorfizmlerinin belirlenmesinde kullanılan PZR karışımı.....	42
Tablo.10: Leptin polimorfizmlerinin belirlenmesinde kullanılan PZR programı ve ürün boyu.....	43
Tablo.11: LEPR polimorfizmlerinin belirlenmesinde kullanılan PZR programı ve rn Boyu	43
Tablo.12: Kullanılan RFLP enzimleri ve kesim şartları.....	45
Tablo.13: Hasta ve kontrol gruplarına ait cinsiyet, yaş ortalamaları ve VKİ dağılımları.....	46
Tablo.14: Leptin (+19) AG genin polimorfik bölgesinin hasta ve kontrol grublarındaki genotip dağılımları.....	47
Tablo.15: Leptin (+19) AG genin polimorfik bölgesinin hasta ve kontrol gruplarındaki Allel dağılımları.....	47
Tablo.16: Leptin (2548) GA genin polimorfik bölgesinin hasta ve kontrol	

gruplarındaki genotip dağılımları.....	48
Tablo.17: Leptin (2548) GA genin polimorfik bölgesinin hasta ve kontrol grublarındaki Allel dağılımları.....	48
Tablo.18: Leptin Reseptör Gln 223 Arg genin polimorfik bölgesinin hasta ve kontrol grublarındaki genotip dağılımları.....	49
Tablo.19: Leptin Reseptör Gln 223 Arg genin polimorfik bölgesinin hasta ve kontrol gruplarındaki Allel dağılımları.....	49
Tablo.20: Tüm Grupta (N=174) cinsiyete göre gen sıklığı.....	50
Tablo.21: Metabolik sendromlu hastaların nicel değişkenlerin genel dağılımı (N=37).....	50
Tablo.22: Metabolik sendromlu hastaların yaş ve VKİ değişkenin cinsiyete göre dağılımı.....	51
Tablo.23: Metabolik sendromu olanlarda (N=37) cinsiyete göre gen dağılımı..	51
Tablo.24: Metabolik sendrom varlığına göre gen dağılımı.....	52
Tablo.25: Tüm obez hastalarda nicel değişkenlerin genel dağılımı.....	53
Tablo.26: Trigliserid değerine göre gen dağılımı.....	54
Tablo.27: Homa-IR değerine göre gen dağılımı.....	55
Tablo.28: Glikoz değerine göre gen dağılımı.....	56
Tablo.29: Kan basıncı değerine göre gen dağılımı.....	57
Tablo.30: HDL –K değerine göre gen dağılımı.....	58
Tablo.31: IDF kriterlerine göre nicel değişkenlerin genel dağılımı.....	59
Tablo.32: IDF-Trigliserid değerine göre gen sıklığı.....	60
Tablo.33: IDF -Kan basıncı değerine göre gen sıklığı.....	61
Tablo.34: IDF-Glikoz değerine göre gen sıklığı.....	62

Tablo.35: IDF-Metabolik sendrom varlığına göre gen sıklığı.....	63
Tablo.36: IDF- HDL-K değerine göre gen sıklığı.....	64
Tablo.37: IDF Metabolik sendromu varlığına göre dağılım.....	65
Tablo.38: Parametrelerin metabolik sendrom varlığına göre ortalamaları.....	66



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil.1: Kız ve erkek vücut kitle indeksi	4
Şekil.2: Leptin molekülü.....	16
Şekil.3: Leptin geninin kromozom üzerindeki yerleşimi	17
Şekil.4: Leptin geninin ekzon bölgelerinin gösterimi	18
Şekil.5: Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler.....	19
Şekil.6: Yağ dokusu ve doyumluk sinyallerinin merkezi sisteminde integrasyonu.....	24
Şekil.7: Leptin reseptör, kısa ve uzun formları.....	25
Şekil.8: Leptin-melonokortin yolağı	34

SİMGE ve KISALTMALAR

α -MSH	: α -Melanosit Stimulan Hormon
AgRP	: Agouti-Related Peptid
ATP	: Adult Treatment Panel
CART	: Cocaine-Amphetamine Related Transcript
FFA	: Serbest yağ asidi (Free Fat Acid)
HDL-K	: High Denesity Lipoprotein- Cholestrol
IDF	: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
KAH	: Koroner arter hastalıkları
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
LEP	: Leptin
LEPR	: Leptin reseptör
LHA	: Lateral hipotalamik alan
MC3-R	: Melanokortin 3 reseptör gen
MC4-R	: Melankortin 4 reseptör gen
MS	: Metabolik sendrom
NCEP	: Nation Cholestrol Education Program
NTS	: Nükleus traktus solitaryus
PCII	: Prohormon konvertaz II
POMC	: Pro-opiomelanokortin geni
PPAR	: Peroxisome proliferatör aktivated resseptör gama 2
PVN	: paraventriküler nükleus
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi

T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus
TG : Trigliserid
US : United State
VKI : Vücut Kitle İndeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xii
GİRİŞ.....	1

BİRİNCİ BÖLÜM

1.OBEZİTENİN TANIMI, ÖNEMİ VE EPİDEMİYOLOJİK VERİLER... 3	3
1.1.Obezitenin Tanımı..... 3	3
1.1.1. Epidemiyoloji.....3	3
1.1.2. Obezite Görülme Sıklığının Artmasının Nedenleri..... 5	5
1.1.3. Obeziteye Eşlik Eden Sağlık Sorunları.....5	5
1.1.4. Obezite İle Mücadele Stratejileri.....5	5
1.1.5. Obezitenin Tedavisi..... 6	6
1.1.6. Obezite nin Önemi..... 7	7
1.1.7. Çocukluk Çağında Obezitenin Tespiti..... 7	7
1.1.8. Obez Çocuğun Değerlendirilmesi..... 8	8
1.2.Metabolik Sendrom Tanımı, Tarihçesi, Epidemiyolojisi, Mekanizmaları..... 8	8
1.2.1.Tanım..... 8	8
1.2.2. Tarihçe..... 8	8

1.2.3.Epidemiyoloji.....	9
1.2.4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	10
1.2.4.1.Obezite.....	12
1.2.4.2. Hipertansiyon.....	12
1.2.4.3. Hiperlipidemi.....	13
1.2.4.4. İnsülin Direnci, Diabetes Mellitus ve Glukoz Tolerans Bozukluğu.....	13
1.2.5. Mekanizmalar.....	14
1.3. Leptin ve Leptin Reseptörleri, Polimorfizm.....	16
1.3.1. Leptin.....	16
1.3.2. Leptin Geni.....	20
1.3.3. Leptin Salınımı.....	21
1.3.4. Leptin Reseptörleri.....	24
1.3.5. Leptin ve Obezite.....	25
1.3.6. Leptinin Metabolik Etkileri	26
1.4. Obezite Genetiği.....	31
1.4.1.Monogenik Obezite.....	31
1.4.2. Sendromik obezite.....	37
1.4.3.Poligenik Obezite.....	37

İKİNCİ BÖLÜM

2. MATERYEL VE METOD	38
2.1. Çalışma Grubu.....	38
2.2. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu	41
2.3. DNA'nın Kalitatif Tayini.....	41

2.4. DNA'nın Kantitatif Tayini.....	41
2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	42
2.6. DNA Polimeraz Enzimi ve Tamponu.....	43
2.7. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)	43
2.8. İstatistiksel Metod	45

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ BULGULARI	46
4.TARTIŞMA.....	67
5.SONUÇ	72
6.KAYNAKLAR.....	73

GİRİŞ

Obezite multifaktöriyel bir sağlık sorunu olup hem genetik hem çevresel birleşimlerden oluşmaktadır (1). Obezite, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Modern yaşam tarzının dayattığı yüksek kalori alımı, sedanter yaşam tarzı ile birleştiğinde, bu durumun oluşmasına büyük katkı sağlamaktadır (2). Yapılan çalışmalarda, genetik faktörlerin, obezite etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (2,3). Obezite, Tip 2 diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kalp hastalığı ve birçok sağlık sorununa yol açmaktadır (2).

Metabolik sendrom erişkin hastalarda daha sık görülmekle birlikte, son zamanlarda obezite ve metabolik sendrom çocuklarda özellikle de adölesanlarda giderek yaygınlaşmaktadır. Dünyada, genel olarak toplam nüfusun %7'si obezdir. Metabolik sendrom altında yatan sebeplerden biri insülin direncidir ve bu hastaların önemli bir kısmında tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir (4,5).

Leptin gıda alımında ve enerji harcanmasında rol oynayan bir adipositokindir. Leptin mutasyonu, leptin işlevinin bozulmasına yol açarak vücudun metabolik dengesini bozmaktadır (6,7). Bu nedenle leptinin obezite ve metabolik sendromun üstündeki etkileri merak konusu olmuş ve leptin ile ilgili araştırmalar giderek yaygınlaşmıştır (1).

Sonuç olarak bulunan mutasyonlar, obezite olgularının küçük bir kısmını açıklamaktadır. Bu alanda, obezitenin gelişimine ilişkin diğer genlerin bulunduğu kromozomal bölgeleri ortaya çıkarmak için çok sayıda genom tarama çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu araştırmaların sonucunda ise, koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlarda da ilerlemeler sağlanacaktır(6).

Biz de bu araştırmada obez çocuklarda ve adolesanlarda Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg, polimorfizminin obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



BİRİNCİ BÖLÜM

1.OBEZİTENİN TANIMI, ÖNEMİ VE EPİDEMİYOLOJİK VERİLER

1.1.Obezitenin Tanımı

Obezite, sözcük anlamı olarak latince ‘obezus’ kelimesinden türetilmiştir. Şişman karşılığı olarak kullanılan ‘obezus’ iyi beslenmiş anlamına gelmektedir. İngilizcede benzer şekilde ‘obesity’ şişmanlık, ‘obese’ şişman ve ‘overweight’ fazla ağırlık, tartıda fazla gelen miktar anlamlarına gelmektedir (8).

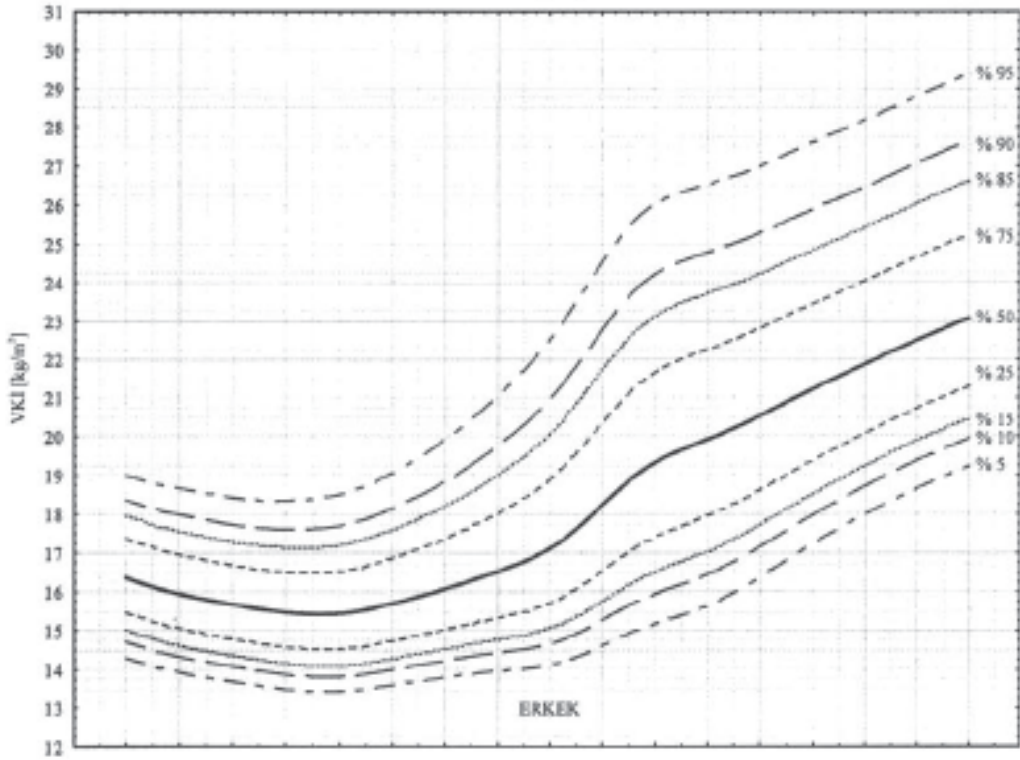
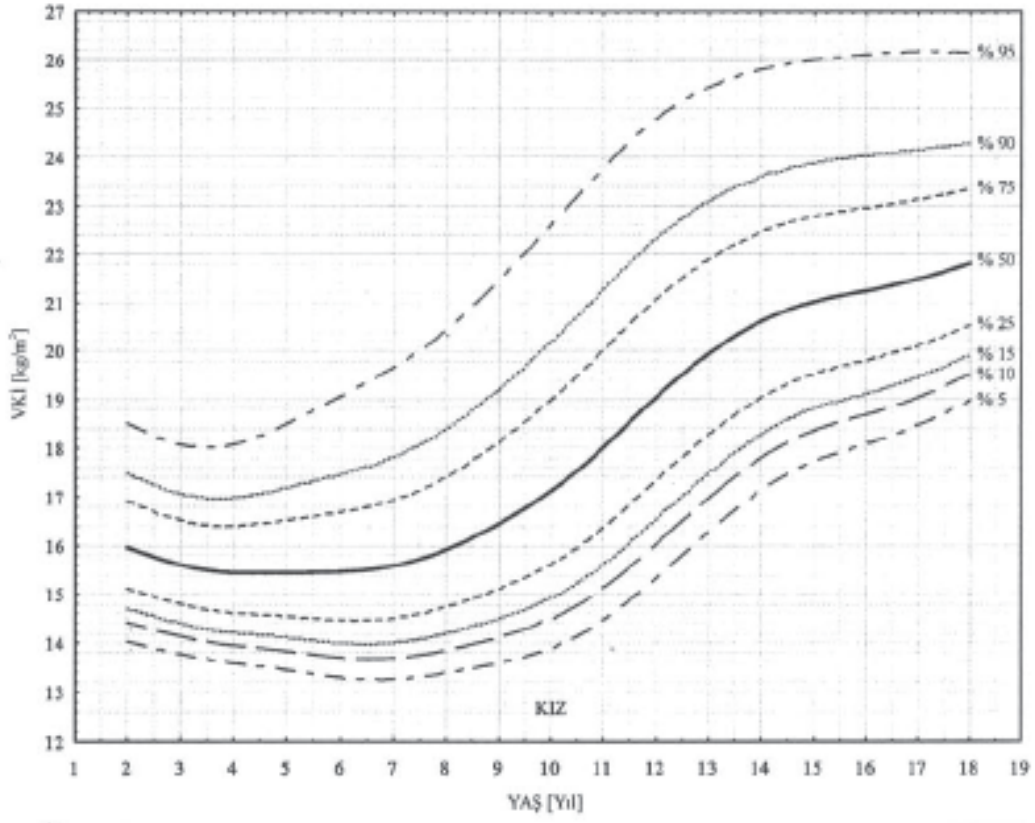
Obezite kabul edilebilir ölçülerin üzerinde aşırı yağlanma durumudur, obezite taramasında dünyada en çok kabul gören metodu vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamasıdır. Anormal VKİ, yaş ve cinsiyete göre spesifik persentil eğrilerinde değerlendirilir (5).

İki yaş ve üzeri çocuklarda VKİ 85. persentilin üzerinde fazla kilolu, 95. persentilin üzerinde ise obez, 99. persentilin üzerinde ise morbid obez olarak değerlendirilir şekil 1 (5).

1.1.1. Epidemiyoloji

Birçok ülkede çocukluk çağı obezitesinde 1990'lardan sonra dramatik artış dikkat çekmektedir ve gelişmiş ülkelerde çocukların her yıl %1 fazla kilolu gruba ilave olmaktadır. İngiltere’de 2006 yılında 2-16 yaş çocuklarda obezite sıklığı %16 olarak bildirilmektedir. Benzer sonuçlar Amerika verilerinde gözlenmekte, bu veriler ile birlikte 1978-2006 yılları arası obezite sıklığı 2,5 kat arttığı görülmektedir (4).

Türkiye’ de çocuklarda obezite sıklığı %1,6 Elazığ, % 8,4 Antalya ve % 7,8 Bursa arasında değişmektedir. Batı bölgelerinde ortalama %7 civarında iken doğu bölgelerde bu oran %2-3 civarındadır (5).



Şekil.1. Kız Ve Erkek Vücut Kitle İndeks (9)

1.1.2. Obezite Görülme Sıklığının Artmasının Nedenleri

Obezitedeki görülen artış, artan teknoloji özellikle ulaşım, üretim ve tarımda gerçekleşen yenilikler hayat tarzımızda bir kolaylığa yol açmıştır. Fiziksel aktivitede azalma ve modern hayat tarzı örneğin hızlı yenen sağlıksız besinlerle karbonhidrat ve şeker içeriği zengin ancak bitkisel liflerden fakirdir. Çok fazla yağlı yiyeceklerin ve boş zamanların fiziksel aktivite yerine ileri teknoloji araçları ile (cep telefonu, televizyon, bilgisayar, sinema) doldurulmasının obeziteye yol açtığı görülmektedir (2, 10).

1.1.3. Obeziteye Eşlik Eden Sağlık Sorunları

Çocukluk çağında obezitedeki bu artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir (4). Ayrıca obezite kişide sosyal ve psikolojik problemlere yol açmaktadır (10).

1.1.4. Obezite İle Mücadele Stratejileri

Ulusal sağlık politikalarının temel hedefi sağlıklı bireyler ve sağlıklı toplumlar yetiştirmektir. Ülkemizin ev sahipliğinde 15-17 Kasım 2006 tarihinde yapılan Avrupa obezite ile Mücadele Bakanlar toplantısında karar vererek WHO Avrupa Bölgesi Direktörü ve Avrupa Ülkeleri Sağlık Bakanları tarafından imzalanan “Avrupa Obezite ile Mücadele Belgesi” bu konuda tüm toplumlara bir rehber olmuştur. T.C Sağlık Bakanlığı bu amaçla sektörler arası bir yaklaşımla “Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol” nu oluşturmuş ve 2010 yılında uygulamaya koyulmuştur (11). Obezite Önlenmesine Yönelik Çalışmalar; Okul öncesi ve okul çağı çocuklarının bilgilendirmesi ve bilinçlendirmesi çalışmaları

- İl sağlık eğitim ekibi tarafından çocuklara okul eğitimlerinin düzenlemesi
- Öğretmen ve velilere yönelik seminerler düzenlenmesi obezite, beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili özel gün ve haftaların okullarda kutlamasının sağlanması, sağlıklı menüler ve fiziksel aktivite imknlarının oluşturmasına yönelik çalışmaların yapılması(rnek beslenme dostu okul programının yürütülmesi, öğrencilere senede 2 defa vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölümlerinin yapılması, okullarda ücretsiz süt ve taze meyve/sebze dağıtımı.
- İşyerlerine yönelik çalışmalar kurumlarda hizmet içi eğitimlerde obezite konusunun işlenmesinin ve hazırlanan egzersiz programlarının uygulanması.
- Gıda sanayi ile işbirliği, toplumda sebze ve meyve tüketiminin artırılması
- Medya ile iř birliği, yerel medya kanallarında doğru mesajların, doğru uzmanlar tarafından verilmesinin sağlanması.
- Fiziksel aktivitenin teşviki ve çevresel faktörlerinin iyileştirilmesi (12).

1.1.5. Obezitenin Tedavisi

İlimlı bir kilo kaybının dahi (başlangıç kilosunun %5-10'unun kaybı gibi) diyabet insidansını %50, bazı tümörleri %50 ve kardiyovasklar mortaliteyi % 20 oranında azalttığını düşünülmektedir. Uzun zamandır devam eden epidemiyolojik çalışmalar kilo kaybı ile mortalitenin yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak çok aşırı kilo kaybının kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu da saptanmıştır. Ayrıca yapılan analizler %30 ağırlık kaybıyla mortalitenin arttığını, aksine %15 yağ kaybının ise ölüm riskini düşürdüğünü göstermiştir. Obezite'nin tedavisinde 5 farklı metod kullanılmaktadır, Diyet, Psikoterapi, Fiziksel aktivitenin modifiye edilmesi

Farmakoterapi ve Cerrahi, Tüm bu tedavi basamakları uzman bir ekip tarafından yapılmalıdır (13).

1.1.6. Obezite nin Önemi

Çocukluk döneminde obezite önemli bir sağlık sorunudur, erken yaşlarda pek çok kronik metabolik hastalıkların gelişmesinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca obezitenin yol açtığı psikolojik sorunlar, bu çocukların ilerleyen yaşlarda bile uyum sorunu ve özgüven eksikliği yaşamalarına sebep olabilmektedir (14, 15).

1.1.7. Çocukluk Çağında Obezitenin Tespiti

Beden kitle indeksi ölçümü obezitenin tespiti ve sınıflandırılmasında kullanılan basit bir yöntem olmakla birlikte yeterli değildir. Çocuklarda kilo fazlalığı ve obezitenin doğru değerlendirilebilmesi için çocuğun cinsiyeti ve yaşının göz önüne alınması gerekmektedir. Percentil eğrileri bu amaç için kullanılmaktadır. VKİ 5.percentilin altında zayıf, 5.-85. percentilin arası normal, 85.-95. percentilin arası fazla kilolu ve 95. percentilin üzerinde ise obez olarak kabul edilmektedir Tablo 1. (15).

Tablo.1: Percentil Değerlerine Göre Çocuklarda VKİ 'Nin Yorumlanması.

Percentil	Durum
<%5	Zayıf
%5-85	Normal
%85-95	Fazla kilolu
>%95	Obez

Bel çevresi viseral yağın değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olmakla birlikte çocuklarda standardizasyonu yapılmamıştır. Bu sebeple kilo fazlalığı olan çocukta bel çevresi ölçülmesinin klinik önemi belirsizdir(15).

1.1.8. Obez Çocuğun Değerlendirilmesi

Obez çocuğun değerlendirilmesi için öncelikle obeziteye sebep olabilecek risk faktörlerini belirlemek, bununla birlikte obezite yapabilecek sekonder nedenleri ayırt etmek ve obezitenin komplikasyonlarını saptamak gereklidir. Detaylı bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Ailenin ve çocuğun yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve spor için ayırdıkları zaman iyi incelenmelidir (15, 16).

Laboratuvar olarak açlık kan şekeri ve lipid paneli, insülin direncinin varlığını, tansiyon ölçümü uygun olacaktır (15, 16).

1.2. Metabolik Sendrom Tanımı, Tarihçesi, Epidemiyolojisi, Mekanizmaları

1.2.1. Tanım

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi çeşitli terimlerle de tanımlanmaktadır (17).

1.2.2. Tarihçe

Metabolik sendrom ilk kez Dr. Reaven tarafından 1988 tarihinde erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukların, kan basınç yüksekliği, tip 2 diyabet ve

aterosklerotik kalp hastalıkları riskinde artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır (18).

1.2.3.Epidemiyoloji

Obezite tüm dünyada gün geçtikçe daha fazla sayıda kişiyi etkileyen ciddi bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerlemekte olan bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlıkları rol oynamaktadır. Ayrıca kalıtım faktörlerinde de rol oynadığı bilinmektedir. Ülkemizde her sekiz yetişkinden üçünde metabolik sendrom bulunmaktadır. Türkiye'de, National Cholesterol Education Program (NCEP)- Adult Treatment Panel (ATP) III kılavuzunun önerdiği kriterlere göre bu oran %38'dir. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullandığından karşılaştırma yapmak mümkün olsa da genel sıklık %3-4 civarındadır, bu değer erişkinlere göre düşüktür, ABD 'de 1988-1994 dönemini kapsayan üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında 2430 adolesandan elde edilen veriler ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve metabolik sendrom sıklığı%4,2 (erkeklerde %6,1 kızlarda %2,1) bulunmuştur, aynı araştırmaya göre obez adolesanlarda (VKİ >95. persentil) metabolik sendrom sıklığı %28,7, fazla kilolularda (VKI:85-95 persentil arası) ise %6,8 bulunmuştur. Macaristan'daki obez çocuklarda 4 bileşen dikkate alındığında metabolik sendrom sıklığı %8,9 bulunmuş, obez olmayanların ise %80 'inde metabolik sendrom bileşenlerinden hiç birine rastlanmamıştır çok yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığının tanı kriterine göre değişkenlik gösterdiği görülmüştür, NCEP/ATP III' e göre %19,5 iken, WHO kriterlerine göre %38,9 olduğu bildirilmiştir (4). Artan obezite prevalansı ile birlikte hem MS hem de MS bileşenlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Normal

popülasyonda MS sıklığı %3-4 civarındayken obez çocuklarda %28-30 oranında görülmektedir. Dolayısıyla obez çocuklarda metabolik sendrom görülmesi açısından önemli bir risk artışı vardır (4, 19, 20, 21).

1.2.4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Genel olarak çocuk ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilen Uluslararası Diyabet Fedrasyonu' nun modifiye kriterlerine göre aşağıdaki bulgulardan obeziteye ek olarak en az ikisinin olması halinde metabolik sendrom varlığı kabul edilmektedir. obezite nin olması zorunludur. Bu kriterler:

1. Bel çevresi yaşa ve cinse göre >95 persentil üzerinde olması (popülasyona ait cinse ve yaşa özgü cetveller kullanmalı)
2. Trigliserid >150 mg/dl
3. HDL-K < 40 mg/dl
4. Kan basıncı: Boya göre sistolik ve diastolik >95 persentil (popülasyona ait cetveller kullanmalı)
5. Açlık plazma glukozunun >100 mg/dl olması (22).

Metabolik sendrom ilk tanımlandığında, bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsülinizm, hiperüresemi, hipertrigliseridemi ve koroner/serebrovasküler hastalıklara yatkınlık olarak sayılmıştır. Sonraki yıllarda “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “Metabolik Kardiyovasküler Sendrom”, “Dismetabolik Sendrom” ve “Reaven sendrom” gibi değişik isimlerle anılan bu sendromu tanı kriterleri 1990 da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve 2001 Yılında United State (US) National Cholestrol Education Program (NCEP), Adult treatment Panel III tarafından belirlenmiştir. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi benzer ölçütlere, fakat farklı eşik

değerlere dayanan her iki sınıflama tablo 2 de gösterilmektedir, yalnızca NECP ATP III ölçütleri ise Tablo 3 te gösterilmektedir (4).

Tablo.2:NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom ölçütleri(4)

	NCEP	WHO
KAN BASINCI		
Hipertansiyon (diastolik) > 85 MmHg, (sistolik) >130MmHg	X	X
SANTRAL OBEZİTE		
Obezite (BMI >%95)		X
BEL ÇEVRESİ >102cm(E) 88 cm(K)	X	X
DİSLİPİDEMİ		
HDL < 40mg/dl (E)) 50mg/dl(K)	X	
HDL<35 mg/dl (E) 39mg/dl /K)		X
Trigliserid> 150mg/dl	X	X
İNSÜLİNLE İLGİLİ PARAMETRE		
Açlık glükoz >110 mg/dl		
Bilinen diyabet	X	X
Hiperinsülinemi		X

NCEP: NATIONAL Cholestrol Education program, WHO: World Health Organization

Çocukluk çağında metabolik sendrom (MS), obezite, IR (İnsülin Rezistansı,

Dislipidemi ve Hipertansiyon'dan 3'ünün varlığı olarak tanımlanmaktadır (20).

Tablo. 3:National cholestrol education program (Adult Treatment Panel [ATP] III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı.*

Risk faktörü	Tanımlayıcı düzey
Abdominal obezite	
Bel çevresi	
Erkek	>102
Kadın	>88
Trigliserid	≥150 mg/dl
HDL	
Erkek	<40mg/dl
Kadın	<50mg/dl
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
Açlık glukozu	≥110mg/dl

*metabolik sendrome tanısı için 5 ölçütten 3'ü gerekmektedir

Aşağıda sıralanan 4 WHO kriterinden üçünü taşıyan hasta MS tanısı almaktadır.

1. Obezite (VKİ >95 p yaş ve cinsiyete göre);
2. Anormal glukoz dengesi (açlık hiperinsülinemisi, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı);
3. Hipertansiyon (sistolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre >95 p);
4. Dislipidemi (yüksek TG, HDL-K < 35 mg/dL ve yüksek TK) (20).

1.2.4.1.Obezite

Metabolik sendrom ana kriterlerinden olan obezite, vücut kitle indeksi ile (VKİ) saptanmaktadır. Bu indeks yaşa ve cinsiyete göre özel popülasyona göre ayarlanmış çizelgelere göre hesaplanmaktadır. Obezite çocukluk çağında ilk 1 yaşta, yaşamın 5.-6. yılında ve ergenlik döneminde belirgin bir artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ünün ve obez ergenlerin yaklaşık %80'inin erişkin dönemde de obez oldukları görülmüştür (20).

1.2.4.2. Hipertansiyon

İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunun uyarılmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmektedir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenmemiş vazopresör etkisiyle hipertansiyon geliştirdiği düşünülmektedir. Hipertansiyon sistolik tansiyonun % 95 persentil üstünde bulunması durumudur (17). Özel tansiyon çizelgeleri ile değerlendirilmelidir. Çocukluk çağı obezitesinde kan basıncı yüksekliği %16,6-39,7 arasında görülebilmektedir (20).

1.2.4.3. Hiperlipidemi

Metabolik sendromda trigliserid ve LDL-Kolestrol yüksek, HDL – K düşük iken LDL- Kolestrol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselir ve HDL-K düşer (20).

Metabolik sendrom tanısında aslında trigliserid için sınır değer 150 mg/dl, HDL-K için erkeklerde 40 mg/dl ve kadınlarda 50mg/dl olarak bildirilmiştir (23). Ancak Türk çocuklarında yüksek TG (>105 mg/dL <10 yaş ve >136 mg/dL ≥10 yaş çocuklar), HDL-K <35 mg/dL olması dislipidemi olarak tanımlanmıştır (20).

1.2.4.4. İnsülin Direnci, Diabetes Mellitus ve Glukoz Tolerans Bozukluğu

Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Bu direnç öglisemiyi sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. Klinikte pratikte insülin direncini saptamak için en sık kullanılan yöntem HOMA-IR formülüdür. Homeostasis Model Assessment (HOMA) IR indeksi sınır değeri prepubertal kızlar için 2,22, erkekler için 2,67, pubertal kızlar için 3,82, erkekler için 5,22 olarak tanımlanmaktadır. Levy ve ark. HOMA-IR formülünü açlık glukozu (mmol/L) X açlık insülini (mUI/mL)/22,5 olarak tanımlamışlardır (20). Ayrıca HOMA-IR: açlık insülin (μU/mL) x açlık glukozu (mg/dl)/405 olarakta hesaplanmaktadır (24).

Hiperinsülinizm puberteye göre tanımlanmaktadır, puberte öncesi açlık insülin >15 mU/L ve puberte sonrası için 30 mU/L olarak tanımlanmaktadır (20).

Her ne kadar tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, açıkça DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağıdır ve böyle bir durumda insülin direnci aranmaz (17, 25).

- Açlık plazma glikozu <100 mg/dl altında = normal
- Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glikozu
- Açlık glikoz \geq 126 mg/dl=diabetes mellitus

OGTT testinde 2. saat glikoz değerlerine göre:

- 2. saat plazma glikozu <140 mg/dl = normal.
- 2.saat plazma glikozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glikoz tolerans.
- 2.saat glikozu \geq 200 mg/dl = diabetes mellitus.

Bozulmuş glikoz intoleransı ve bozulmuş açlık glikozu olan kişilerde, diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu kişiler “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır (17, 25).

1.2.5. Mekanizmalar

Metabolik sendromun (MS) esas patojenik faktörü insülin rezistansı ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemidir. Vücut yağı bilindiği gibi metabolizma için enerji deposudur. Organizma yakıt olarak yemekle alınan karbonhidratları kullanır. Açlık uzayınca karaciğer ve kasta depolanmış olan glikojen parçalanıp enerji maddesi olarak kullanılır. Açlık birkaç gün sürerse artık vücut glikojen depoları tükendiği için yağ dokusunda trigliserid, gliserol serbest yağ asitlerine dönüşür, bir trigliseridden 3 tane serbest yağ asidi (FFA) oluşur. Bunlar dolaşıma girip karaciğerde Beta Oksidasyona uğrar ayrıca kaslarda da kullanılırlar (18).

Yağ kalçada veya batin içi bulunabilir, kalça yağı metabolik olarak oldukça inaktif olup kadınlarda gebelik sırasında fetüsün ihtiyaçları için kullanılır. Batin içi yağ metabolik olarak çok aktiftir, aktif olan batin içi yağ dokusundan FFA açığa çıkar, portal sistem ile karaciğere ulaşır, karaciğerde yüksek serbest yağ asidi varlığı insülin rezistanına ve feedback mekanizması ile hiperinsülinemiye yol açar (18).

Yağ hücrelerinin 3 ana görevi vardır:

- 1-Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere dönüştürerek depolamak.
- 2-İhtiyaç durumunda depo trigliseridleri yağ asidine çevirerek kana vermek.
- 3-Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü düzenlemek.

Yağ hücrelerine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi hormonlar etki ederek onun işlevini düzenler (26, 27).

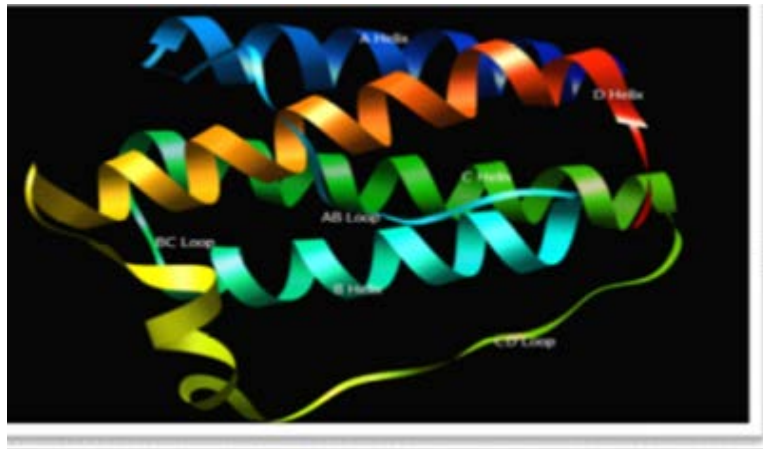
Önceleri yalnızca trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, son zamanlarda salgıladığı birçok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ olduğu ve çeşitli medyatörler salgılayarak birçok metabolik reaksiyonda rol oynadığı bildirilmiştir. Beyaz yağ hücrelerinden salgılanan bu aktif medyatörlere adipokin adı verilmiş, bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodelling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun pek çok fizyolojik işleminde rol oynamaktadır. Bu peptidlerin bazıları TNF-alfa, leptin, resistin, adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), vaspin, visfatin ve omentindir (28).

1.3. Leptin Ve Leptin Reseptörleri, Polimorfizm

1.3.1. Leptin

Leptin adını yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır. Leptin, ilk kez ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılandığı, hipotalamus ile ilişkili ve vücut ağırlığını düzenleyen bir biyomarker varlığı 1950'lerde ob/ob farelerin keşfi sırasında düşünülmüş olsa da, 1994'e kadar farelerde obeziteden sorumlu gen olan ob geni tanımlanamamıştır. Bu gen 1994 yılında Zang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (29, 30). Molekül ağırlığı 16 kDA'dur (31). Leptin proteini 167 amino asitten oluşmaktadır, ancak matur ve fonksiyonel formu 146 amino asitten oluşur. Büyük bir kısmı yağ dokusu tarafından salgılanmaktadır. Bu protein hipotalamusun yeme davranışını kontrol eden bölgesini kontrol etmekte ve böylece metabolizmanın idamesinde büyük rol oynamaktadır (32).

Nükleer manyetik rezonans (NMR) incelemeleri leptinin 4'lü sarmal bir yapıya sahip olduğunu gösterir. İnsan leptin proteininin bir mutant formu E-100 kristal yapı analizi ile leptinin, 4'lü heliks yapıda olduğu onaylanmış ve uzun zincirli sitokin ailesi ile benzerliği de kanıtlanmıştır. Leptin, iki uzun çapraz bağla bağlanmış dört antiparalel heliks ve sola dönüşlü helikte yer alan kısa bir ilmek (loop) ihtiva etmektedir (şekil 5),

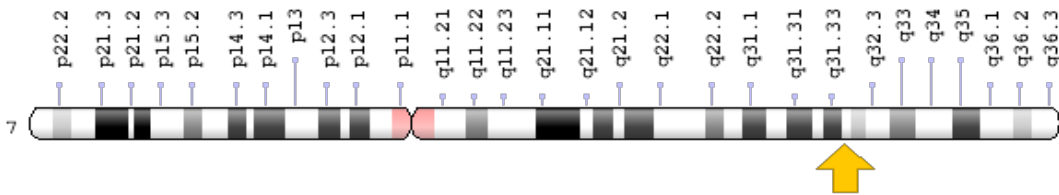


Şekil. 2. Leptin molekülü (34)

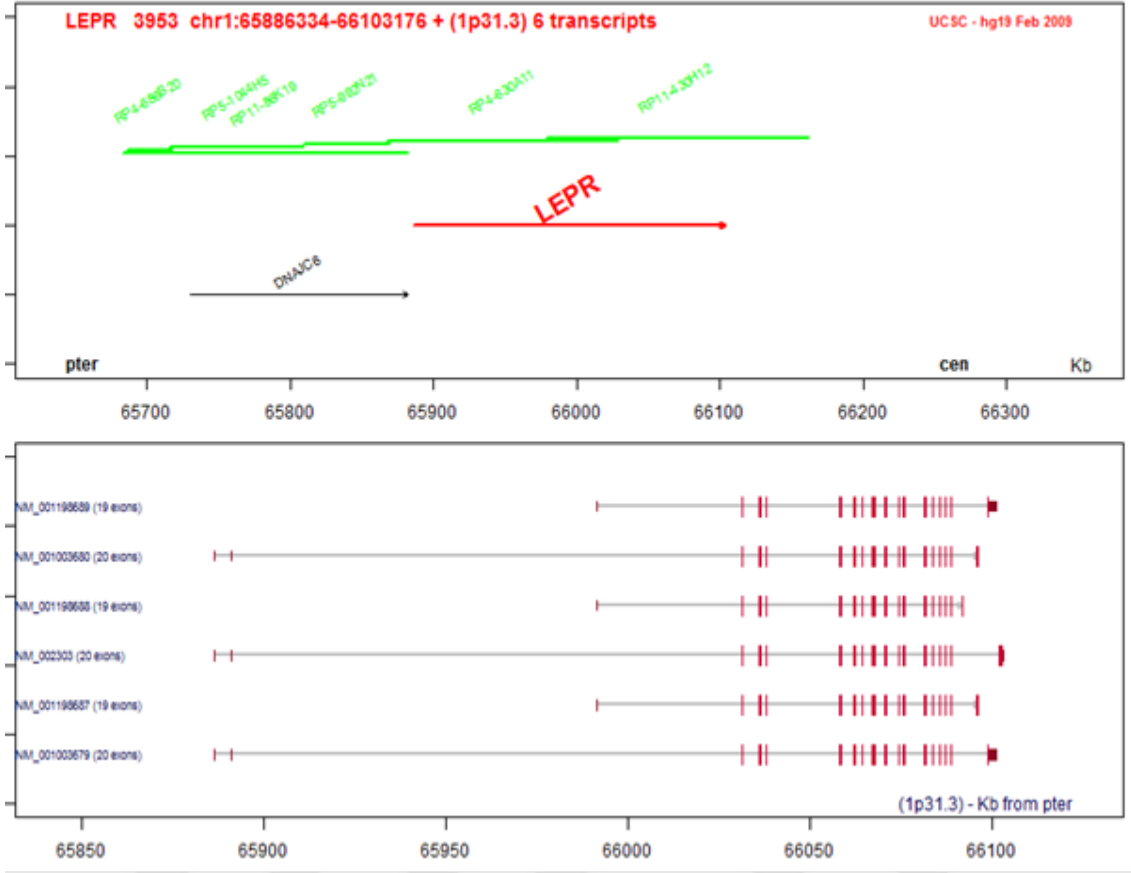
buna ek olarak NMR ve kristal yapı analizleri leptinin tek bir disülfid bağına sahip olduğunu göstermektedir ve bu disülfid bağı leptinin fonksiyonu için önem taşımaktadır (33) .

Leptin reseptörü, İL-6 sitokin reseptörleri ailesinden bir üyesi olan 130 glikoprotein (gp 130) e benzer. Bu reseptörler 4 izoform şeklinde bulunur (LEPR a-f), tüm bu izoformlar LEPR geni tarafından kodlanmaktadır. LEPR-b reseptörü en uzun reseptördür ve bu izoformun mutasyonu aşırı obeziteye yol açtığından Ob gen olarak da bilinmektedir (32).

Leptin geni lokasyon olarak 7. kromozomda bulunmaktadır. Sitogenik lokasyonu Chr 7q31.33.(Şekil 2) . Leptin geni leptin reseptörünü bağlar ve aktive eder. Leptin reseptörleri spesifik gen tarafından kodlanmakta olup bu genler LEPR olarak bilinmekte ve 1. kromozomda, Chr 1p31 sitogenetik lokasyonda yerleşmektedir(Şekil 3).Ayrıca leptin geni veya reseptör mutasyonunun obeziteye yol açabileceği görülmüştür (32).



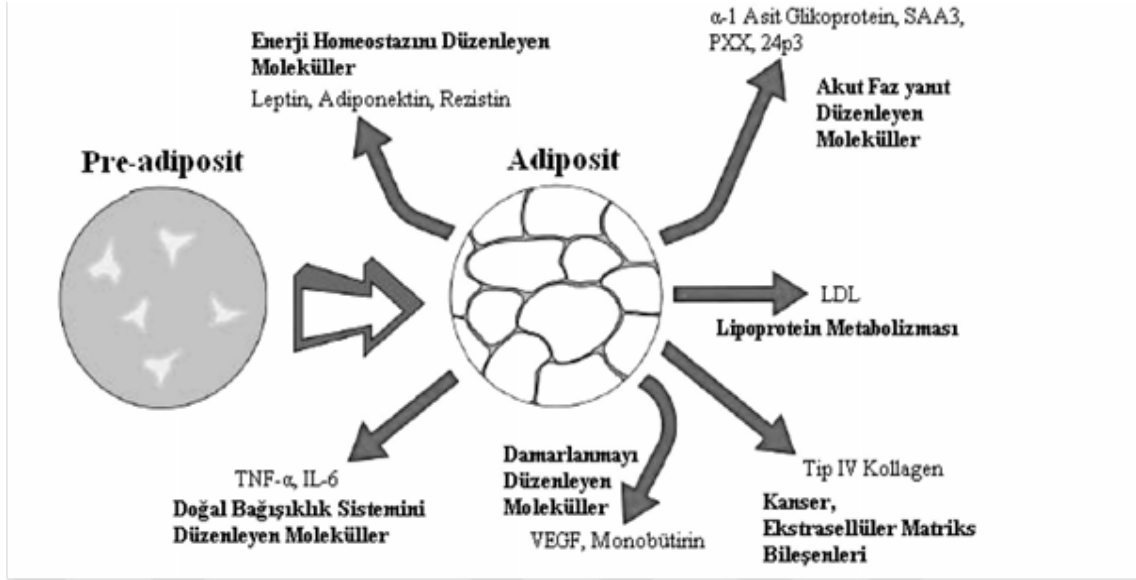
Şekil.3.Leptin Geninin Kromozom Üzerindeki Yerleşimi (35)



Şekil. 4. Leptin Geninin Ekzon Bölgelerinin Gösterimi (36)

Başlangıçta leptinin yalnızca beyaz adipoz dokuda sentezlendiği düşünülmüş (Şekil 4), daha sonraki araştırmalar leptinin ayrıca bir miktar kahverengi yağ dokusu, plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından salgılandığı gösterilmiştir (29).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunmaktadır. Leptin aktivitesinden sorumlu olan serbest formdur ve yapılan tıbbi çalışmalarda obez insanlarda leptin büyük oranda serbest şekilde bulunduğu, bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışı tespit edilmiştir. Bu da obezite oluşumunda asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak düşünülmüştür (31).



Şekil.5. Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler(37)

Leptinin rodentlerde yaklaşık 85,176, 240 kDa'luk olmak üzere 3, insanlarda yaklaşık 176 ve 240 kDa'luk olmak üzere 2 serum makromolekülüne bağlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca 80 ya da 100 kDa moleküler ağırlıkta bağlayıcı proteinler de bulunmuştur. Bağlayıcı proteinler muhtemelen leptin reseptörlerinin eriyebilir formlarıdır. Leptin bağlayıcı protein, leptinin yarı ömürü ve biyolojik aktivitesini düzenlemektedir (33).

Leptin düzeyi ne kadar vücut yağı ve VKİ tarafından belirlense de, başka faktörler de leptin salınımı düzenlemektedir. Bu faktörlerden insülin, glukokortikoidler, prolaktin leptini stimüle eder, NPY, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun zaman soğuğa karşı maruziyet ve katekolaminler leptini inhibe eder (29).

1.3.2. Leptin Geni

Leptin geni ilk defa 1994 tarihinde farelerde bulunmuştur. Bu gen aynı zamanda rodent modellerde yapılan çalışmalarda, yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, plazma kan beyin bariyerini geçer, hipotalamik lateral ve medial bölgeyi etkileyerek iştah duygusunu azaltır, sempatik uyarı ve enerji tüketimi sağlar ve böylece kilo kaybına yol açar (32).

Leptin gen mutasyonu ilk defa Pakistan asıllı bir ailede 8 yaşında bir kız ve 2 yaşında bir erkek kuzende saptanmıştır. Bu hastalarda obezite 3-4 aylıkken başlamış ve şiddetli olup hiperfaji oluşmuş. Bu hastaların serum leptin seviyelerinde sıfıra yakın düşüklük saptanmış. Açlık kan şekeri normal ancak insülin düzeyleri ve TSH düzeyleri yüksek saptanmıştır (1).

1.3.3. Leptin Salınımı

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak vücutta bulunur ve santral sinir de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer ve en önemli etki mekanizması birçok hipofizer hormon düzenlemesinde görev alan ve yaptığı asıl etki iştahi artırmak olan nöropeptid-Y 'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonu inhibe etmektir. Buna ek olarak son zamanlarda yapılan araştırmalar leptinin diğer bir takım mediyatörler ile etkileşim halinde olduğu ve karmaşık bir iletişim ağı içinde olduğunu bildirmiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye sınıflandırılabilir. Anabolik olanlar nöropeptid-Y gibi günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji kullanımını da azaltarak pozitif enerji dengesine yol açarlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olan bir melanokortin aile üyesi olan α melanosit stimulan hormonu (α - MSH) dur. α -MSH Pro-Opiomelanokortin (POMC) prekürsüründen oluşan bir

moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en başta primer olarak beyinde yapımı tamamlanan melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dir. Bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının bildirilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandığını göstermiştir. MC3R’deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatusda nöropeptide –Y ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından düzenlenirler (30, 31).

Leptin düzeyini belirleyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı total yağ dokusu kitlesi deri kalınlığı veya yaşa bağlı olarak kadınlardaki leptin düzeyi erkeklerden daha fazladır (38). Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksek olmasının yanında erkeklerde de testosteronun leptin seviyesini baskılaması bu durumda rol oynayan bir faktördür (39). Leptinin aşırı yağ deposunun bir düzenleyicisi olması dışında kötü beslenmeye karşı hayvanların adaptasyonunda büyük bir rol oynadığı bildirilmiştir (40). Yetersiz ve zayıf bir şekilde beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduksiyonda kesilme, tiroid aktivitesi, enerji kullanımı ve protein sentezinde azalma görülür (41).

Leptin yarı ömrü, insanlarda yaklaşık 25 dak, farelerde ise 1-3 saat arasındadır. Leptin büyük bölümü böbrekler tarafından ve karaciğer tarafından atılır. Leptin plazma düzeyi sabit olmamakla birlikte sirkadian varyasyonu göstermektedir. Leptin günün farklı zamanlardaki miktarı tespit için yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermiştir (33, 42).

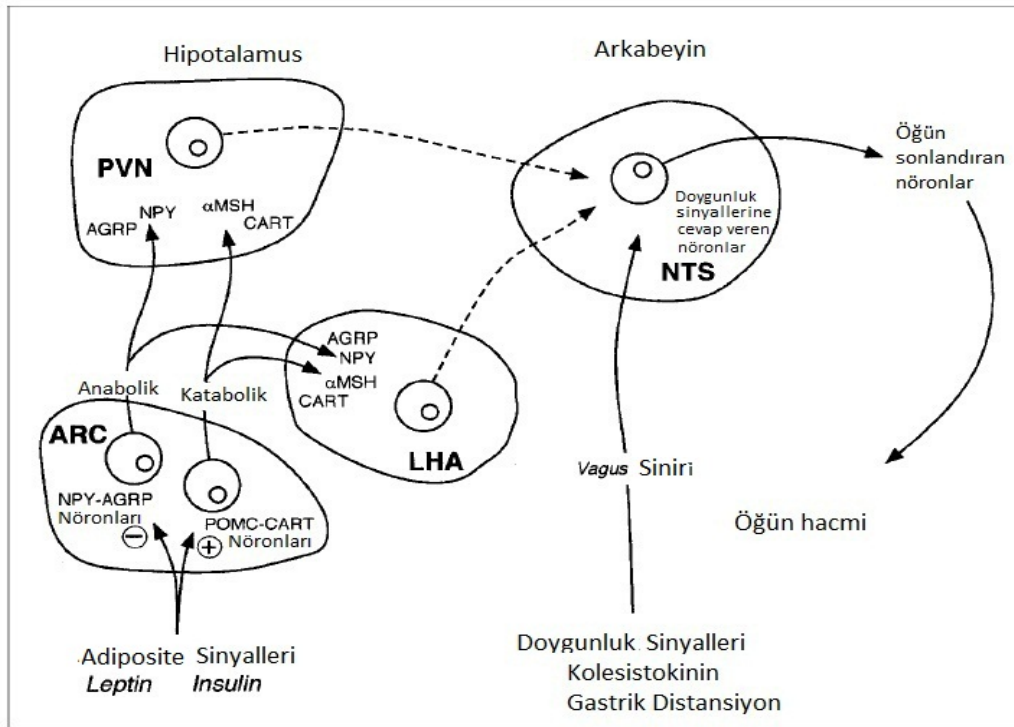
Yapılan bir çalışmada leptin seviyelerinin öğleden sonra yükselmeye başladığı ve gece yarısından sonra en yüksek seviyelere ulaşır, gün doğumuna doğru en düşük seviyelere indiği bildirilmiştir (33, 43). Ancak başka bir çalışmada gece yarısı ile sabah erken saatleri arasında en yüksek, öğleden sonra ise en alt seviyelere inmekte olduğu bildirilmiştir (33, 44). Leptinin gece uykusu sırasında iştah azaltıcı etkisi olduğu, geceleyin artmasının gün boyunca devam eden gıda alımı ve hiperinsülinemi etkisi ile olabileceği açıklanmaktadır (45).

Enerji hemeostazında nükleus arkuatus nöronların faaliyetleri de farklıdır. Mesela paraventricüler nükleus (PVN) çoğu zaman obeziteye yol açarken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunun muhafazaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanmaktadır. Böylece nükleus arkuatus nöronları leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken, iki nöron arasında koordinasyon da sağlanmış olmaktadır (Şekil 6). Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artış olur ve enerji tüketiminde azalma olur, böylece yağ depoları doldurarak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır, enerji kullanımı artar ve yağ depolarında azalma olur (31, 30, 46, 47, 48, 49, 50).

Sonuç olarak leptin beyinde kilo alımına sebep olan anabolik sinyal iletimini engeller, enerji kullanımını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün büyüklüğünü ve sayısını düzenlemek için beyine sinyaller ulaşır. Bunların bir bölümü direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilemesine yol açar ve mekanik impulslarla gelirken büyük bir çocuğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doygunluk sinyalinden en başta olmak üzere kolesistokininin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin

kolestokinine olan duyarlılığı da artırır ve bu şekilde öğün miktarı azaltılmış olur (29, 30, 31, 47, 49, 50).

Nükleus traktus solitarius (NTS), gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim ve integresyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı anda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler. Sonuç olarak NTS leptinin işlevinde önemli bir merkezdir. (30, 31, 49).

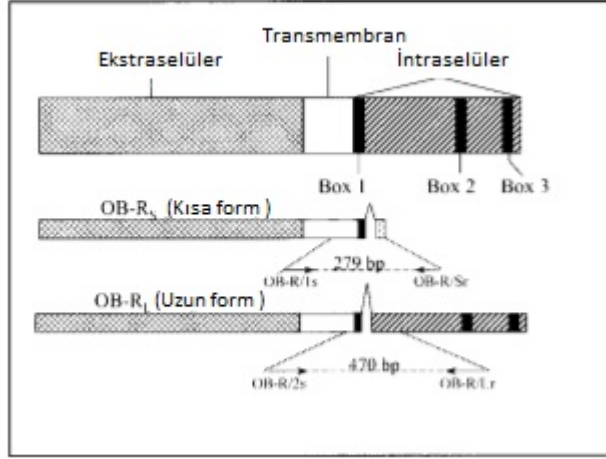


Şekil.6.Yağ dokusu ve doyumluk sinyallerinin merkezi sisteminde integrasyonu(50).

1.3.4. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörleri ilk kez Tartaglia ve arkadaşları tarafından 1995'te gösterilmiştir ve bu reseptör, OB-Rb şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanımlanma bilim dünyasında büyük bir aşama olarak kabul edilmiştir. Leptin metabolik etkilerinin büyük bir kısmını merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda bulunan özel reseptörlerle

etkileşime girerek gösterir. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesi sayılmaktadır zira leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda yapısal benzerlik göstermektedir. Leptin reseptörleri uzun ve kısa olmak üzere iki ayrı formda bulunur. Uzun formdaki reseptörlerin (OB-Rb) enerji metabolizmasını ve yiyecek alımını düzenleyen hipotalamusta (arkuat, lateralventromedial, dorsomedial nukleuslar) yerleştiği ve bunların birincil olarak leptin sinyalizasyonunda faal olduğu saptanmıştır. Uzun leptin reseptörleri (OB-Rb); büyük bir ekstraselüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran kısım ve çok kısa bir intraselüler kısım olmak üzere üç ayrı yapıdan oluşmaktadır. Kısa form reseptörler ise vücutta yaygın olarak bulunmasına rağmen koronoid pleksus ve leptomeninks alanlarda daha fazla salgılanmaktadır ve bu reseptörler leptinin kan-beyin veya kan beyin ömürlük sıvı bariyerinden alınmasına destek olurlar. Bu reseptörler büyük bir ekstraselüler kısım ve oldukça kısa bir intraselüler kısımdan oluşur, yani hidrofobik transmembran kısmını bulunmaz (şekil 7). Kısa reseptörler uzun reseptörlere göre daha fazla salgılanmaktadır. Bazı reseptör formları da leptinin kanda taşınmasında ve kan beyin bariyerini geçmesinden sorumludur. Leptinin fizyolojik etkileri bir çok dokudan salınan spesifik leptin reseptörleri ile etkileşerek ortaya çıkar. Leptin reseptörleri vücutta çok yaygındır, bu reseptörler hipotalamus, pankreas, over, testis, uterus böbrek, kalp akciğer, karaciğer, adrenal bez, hemapoetik kök hücreler ve iskelet kaslarında bulunduğu kaydedilmiştir. Leptin reseptörü LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRf olarak adlandırılmış 4 formu mevcuttur (29, 30, 31).



Şekil.7. Leptin reseptör, kısa ve uzun formları(51)

1.3.5. Leptin ve Obezite

Leptin eksikliği obezite ile sonuçlanmakta, son zamanlarda artık kabul görmüş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki “ nonsense” bir mutasyon obezite, daha fazla gıda alımı ve diabetes mellitus’n ortaya çıkmasına yol açmaktadır ve bu farelerde adipositlerden leptin yapımı ve salgılanması bozuk ve yetersiz olduğu da görülmüştür (31,52, 53). Benzer şekilde leptine rezistans gösteren db/db fareler de obezdirlir ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda leptin yetersiz fonksiyon göstermektedir. Obez kişilerde leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanmasa da serum leptin düzeyleri obezite göstergesi olan vücut yağ kitlesi ile pozitif bir ilişki göstermektedir (31, 54, 55). Ob/ob farelerde rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı, vücut kitlesi, insülin ve glukoz seviyelerinin azalması görülmektedir, oysa db/db fareler (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin ortaya çıkmaması obezitede asıl problemin leptin eksikliğinden daha çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Obez kişilerin birçoğunda serum leptin seviyeleri yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır, ayrıca serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağlı da fark mevcuttur.

Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklerden daha belirgindir ve yapılan tetkikler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (31, 56, 57, 58). Obez kişilerdeki plazma leptin seviyeleri obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin düzeyleri sadece çok az yüksek olması, leptin direnci kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sisteminde leptin transportundaki bir sorun olduğunu düşündürmektedir. Leptin antiobez etkisini enerji alımını azaltarak daha az gıda tüketimi ve enerji tüketimini artırarak, sempatik sinir sistem aktivasyonu, artmış oksijen tüketimi ile göstermektedir (31, 59, 60).

1.3.6. Leptinin Metabolik Etkileri

Yapılan in vivo çalışmalarda, insülinin leptin konsantrasyonu yükselmesinde akut etkisi olmadığı ancak kronik yüksek insülin leptin seviyesini önemli bir şekilde arttırdığı görülmüştür(31, 33, 61). Leptin uygulaması insülin duyarlılığını artırmaktadır, in vitro olarak adipositlerin veya iskelet kasın leptine maruziyeti, insülin varken veya yokken, glukoz transportunu kesinlikle etkilemediği görülmüştür(31, 62, 63, 64).

Yapılan başka bir çalışmada glukokortikoidlerin ve hiperinsülineminin leptin salınımı arttırdığı, adrenerjik stimülasyonun ise leptin salınımını azalttığı bildirilmiştir. Leptin glukoz ve oksijen kullanımı üzerine yapılan çalışmalarda kahverengi adipoz dokuda ve kasta enerji tüketiminde artış ve beyaz adipöz dokuda enerji depolanmasında düşüşle sonuçlanan farklı spesifik etkilere sahip olmaktadır(31, 33, 65). Leptinin kronik periferik enjeksiyonunu ile kahverengi adipoz dokuda glukoz taşıyıcısı GLUT4 'ün düzeylerini ve glukoz kullanımını artırdığı, fakat beyaz adipoz dokuda GLUT4 düzeyini ve glukoz alımını düşürdüğü görülmüştür. Bu uygulama ayrıca karaciğer dokusunun

insüline duyarlılığını ve dolayısıyla insülinle uyarılan glikojen sentezini artırmaktadır, leptin kasta glikojen sentezini düşürmekte, yağ asidi oksidasyonu artırmakta ve yağ asidinin trigliseritler haline çevrilmesini azaltmaktadır(31, 66, 67).

Laborutuar hayvanlarına enjekte edilen leptin glukoz homeostazisini iyileştirmektedir. Farelere (ob/ob) günlük verilen leptin ile harcanan Enerji'nin arttığı ve alınan gıdaların azaldığı ve dolayısıyla belirgin bir kilo kaybına yol açtığı görülmüştür (33, 68, 69).

Çeşitli dokularda lipid birikimini tersine çeviren leptinin iskelet hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine yararlı etkiye sahip olduğu ve sonuçta glukoz homeostazisini iyileştirdiği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalara göre glukoz hemeostazisinde iyileşmenin kısmen merkezi sinir sistem aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (33, 63, 70).

Açlık sırasında vücut ağırlığında çok az değişim olmasına rağmen serum leptini, glukoz ve insülin düzeyindeki azalmaya paralel olarak azalan yağ dokusu kitlesi üzerine direkt olarak etki ettiğini ortaya koymuştur, sağlıklı farelere enjekte edilen intravenous leptin hipoglisemiye yol açtığı, glukagon yanıtını artırdığı ancak sempatektomili farelerde her hangi bir etkiye yol açmamaktadır, vagotomili farelerde glukozla uyarılmış insülin leptin enjeksiyonundan sonra düşmektedir, fakat sempatektomi yanıtı elimine etmektedir, yetersiz beslenme eğilimi gösterenlerde leptini azaltıp kortizolünü artırarak yeterli olmayan beslenmeye karşı metabolik adaptasyona destek olur, yeterli beslenme başladığı zaman insülin salgılanması uyarılmakta ve var olan yüksek kan kortizol düzeyleri leptin salgılamasını uyarmaktadır. Yüksek kan leptin düzeyine ulaşıldıktan sonra homeostatik dengeyi yeniden sağlamak üzere kan insülin ve kortizol düzeyleri normale döner, Bundan dolayı kortizol-insülin-leptin etkileşimleri ruminantlarda

(yetersiz beslenenlerde) tekrar normal beslenme sürecine adaptasyonda önemli bir rol oynar (33, 71, 72, 73).

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, leptin uygulamasının kan glukoz ve insülin düzeylerini değiştirmesi, leptinin glukoz kullanımının regülasyonda yer aldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, insülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünülerek doyumluk hormonu olarak kabul edilmektedir. Leptin lipid metabolizmasına etkisi; leptin yağ hücresinden Beta-3 adrenerjik reseptör vasıtasıyla salgılanır. Leptin üretimi subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusuna oranla daha fazladır. Obezlerde normale göre yaklaşık iki kat daha fazla leptin düzeyi ölçülür ve kan leptin miktarı vücut yağ kütlesiyle doğru orantılıdır. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır. Bu durum leptin salgılanmasının depolanan yağ kütlesinden başka faktörlere bağlı olarak değiştiğini de açıklamaktadır (33, 74, 75).

Leptin yapımı ve salgılanmasının düzenlenmesi yağ hücresi miktarı ile doğru orantılıdır. Leptin vücut kitle indeksi ya da yağ yüzdesinden çok mutlak yağ kitlesi ile daha ilişkilidir. Dolaşımdaki leptin düzeylerinin direkt olarak adipoz dokudaki leptin mRNA miktarı ile bağlantılı olduğu bildirmektedir. Leptin adipositlerde lipid sentezi ve mobilizasyonu üzerine direkt ve indirekt etkilere sahiptir. In vitro olarak leptin, Zucker zayıf ratlardan elde edilen olgun beyaz adipositlerde lipolizisi hızlandırmıştır (33, 76, 77, 78). Lipolitik geçitte başlıca düzenleyici enzim olan hormona duyarlı lipazın ekspresyonu, leptin verilmiş farelerdeki beyaz adipoz dokuda belirgin olarak artmıştır, bunun direkt ya da indirekt bir etki olup olmadığı belirlenmemiştir (33, 78). Ratlarda hiperleptinemi, denervasyon yapılmış yağ kısımlarından elde edilen leptin tamamen eksilmesiyle sonuçlandığından, nöral mekanizma leptinle uyarılmış lipid

mobilizasyonunda yer alıyormuş gibi görünmektedir. Rasyonun total kalorisi ve doymamış yağ içeriği yükseldiğinde, plazma leptin düzeyi artmaktadır (33, 79).

Leptin yağ asitlerinin sentezi ve alımını da etkilemektedir. In vitro olarak leptin yağ asidi sentezinde başlıca hız sınırlayıcı enzim olan asetil CoA karboksilazın ve yağ asidi biyosentezinde yer alan yağ asidi sentetazın ekspresyonunu inhibe etmektedir. Asetil CoA karboksilazın inhibisyonu, karnitin açıl transferaz I'de ve mitokondrial beta oksidasyonun inhibitörü olan malonil CoA'da azalmaya neden olur. Böylece yağ asidi alımı ve oksidasyonu da artmaktadır. Leptin ayrıca kahverengi adipoz dokuda lipoprotein lipazın ekspresyonunu da artırmaktadır, fakat beyaz adipoz dokudaki lipoprotein lipaz ekspresyonu üzerine etkisi ya yoktur ya da oldukça azdır(33, 78, 80). Leptinin adipositlerde alışılmıştan dışında bir lipolizis şeklini indüklediği ileri sürülmektedir, tip olarak besin eksikliği ile indüklenmiş lipid mobilisasyonu sırasında, adipositlerden hem gliserol hem de serbest yağ asitleri salınımında bir artış oluşmaktadır. Serum FFA ve keton düzeyleri yükselmektedir. Bununla birlikte, Leptin hem in vivo hem de invitro olarak FFA salınımının artırmaksızın lipolizisi hızlandırmaktadır. Yağ asitlerinin artmış mitokondrial alımını ve metabolizmasıyla ilgili olarak artan lipoprotein lipaz ekspresyonu, leptinle tedavi esnasında plazma trigliserid ve FFA düzeylerinde artış olmamasının nedeni olabileceği düşünülmektedir. Beyaz adipoz dokudan mobilize edilen leptin mitokondrial oksidasyon için kullanılabilirdiği, kas ve kahverengi adipoz doku tarafından alındığı ve tekrar dönüştürüldüğünü, böylece plazma trigliserit düzeylerinde yükselmenin önlendiği ileri sürülmüştür (33, 81, 66) .

Leptin vücuttaki yağ miktarının sabit tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır, Leptin seviyesinin serum ve yağ dokusunda düşmesi, beyinde enerji açığı bulunduğuna işaret edip, iskelet kasları, karaciğer ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid

düzeşini insülinle etkileşerek düşürmektedir. Leptin yağ depolanmasının düzenlenmesini sağlamakla beraber hayvanların iyi beslenememe durumlarına adapte olmalarında etkindir (33, 82). Büyüme, reproduksiyon gibi fizyolojik olayların lipogenezis veya lipolizis ile ilişkileri son yıllarda besi hayvanlarda yapılan önemli çalışma alanları içinde yer alır. Bu olaylar metabolik hormonlardan geniş ölçüde etkilenmektedir. Bu hormonlar arasında önemli yeri olan insülin ve büyüme hormonun yanı sıra leptinin de belli bir etkisinin olduğu düşündürmektedir (33, 83, 84). Leptin'nin vücut ağırlığı üzerine etkisi vücut ağırlığı, leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktördür, özellikle yağ ve vücut kitle indeksine göre yağ dokusunun toplam kütlesi ve serum leptin düzeyleri arasında doğru orantı vardır. Yani vücut ağırlığının leptin tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. Vücut ağırlığı dengesinin hipotalamus ve perifer doku arasındaki bir dizi etkileşime neden olan leptin aracılığı ile sağlandığı bildirilmektedir (33,77, 85) .

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına salındıktan sonra beyne taşınmaktadır. Metabolizmada temel olarak besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artışa sebep olmaktadır. Hayvanlarda doza bağılı olarak yapılan leptin tedavisinin besin alımına, iştaha ve vücut ağırlığında azalmaya, yağ depolarında kayba ve enerji metabolizmasında artmaya yol açmaktadır. Leptin tüm bu metabolik etkileri santral yolla oluşmaktadır, leptin hipotalamusun arkuat nükleusunda yiyecek alımı için bir stimülatör olan nöropeptid Y sentezini inhibe eder. Doğrudan perferik etkileri olmasına rağmen salgılanan leptin, etkisini temel olarak beyin içinde gösterir (44, 86). Kısa leptin reseptörü aracılığı (ob-Ra) ile kan- beyin bariyerinden geçişini takiben, leptin uzun reseptör izoformuna (ob-Rb) bağlanarak hipotalamik alana ulaşır. Spesifik bir sinyal akışını takiben leptin birçok oreksijenik(gıda alımını artıran) nöropeptidleri

inhibe eder, ayrıca bir çok anoreksijenik (gıda alımını azaltan) peptidileri etkisini artırarak vücut yağını azaltır (65, 84, 77) .

Rodentlerde kanda leptinin yüksek değerleri, vücut yağının büyük miktarının göstergesidir, gıda alınımının azalması ve enerji tüketimi artışı yoluyla vücut ağırlığı azalır, düşük leptin düzeyleri, küçük enerji stoklarının belirteçidir. Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile farelerde ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiş ve obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur, leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir, bu durumda leptin rezistansı adlı bir kavram oluşmuştur (86, 87).

1.4. Obezite Genetiği

Obezite genetik program, çevresel faktörler ve bu iki etmenin etkileşiminin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır, obezite genetik olarak üç gruba sınıflandırılmaktadır (88).

1.4.1.Monogenik Obezite

Single nukleotide polimorfizm (SNP'ler), bir gen tarafından kodlanan proteinin işlevini önemli ölçüde bozdukları durumunda, mutasyon olarak adlandırılmaktadırlar. Eğer kodlanan bu protein, patojenik olarak önemli ise, bu mutasyon çevresel faktörlerden bağımsız olarak monogenik bir hastalığa neden olur (89, 90). Nadir olarak görülen ve genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan tek bir genin neden olduğu obezite, monogenik (Mendeliyen genetik) obezite olarak adlandırılmaktadır (91). Günümüze kadar, yaklaşık 200 obezite vakası tek gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiş olup, bu mutasyonlar ile bağlantılı 11 ayrı gen tanımlanmıştır. Monogenik obezite, çocuklarda

belirgin bir şekilde fenotipte karakterize göstermektedir ve genellikle endokrin hastalıklar ile ilişkilidir (91,92) .

Obezitenin monogenetik formunu oluşturan insan genleri iki gruba ayrılır; ilk grupta, leptin, leptin reseptörü ve pro-opiomelanokortin-POMC'yi kodlayan genler; ikinci grupta ise, melanokortin-4 reseptör-MC4R genindeki mutasyonlar bulunmaktadır (90).

Obezitede Tek Gen Mutasyonları

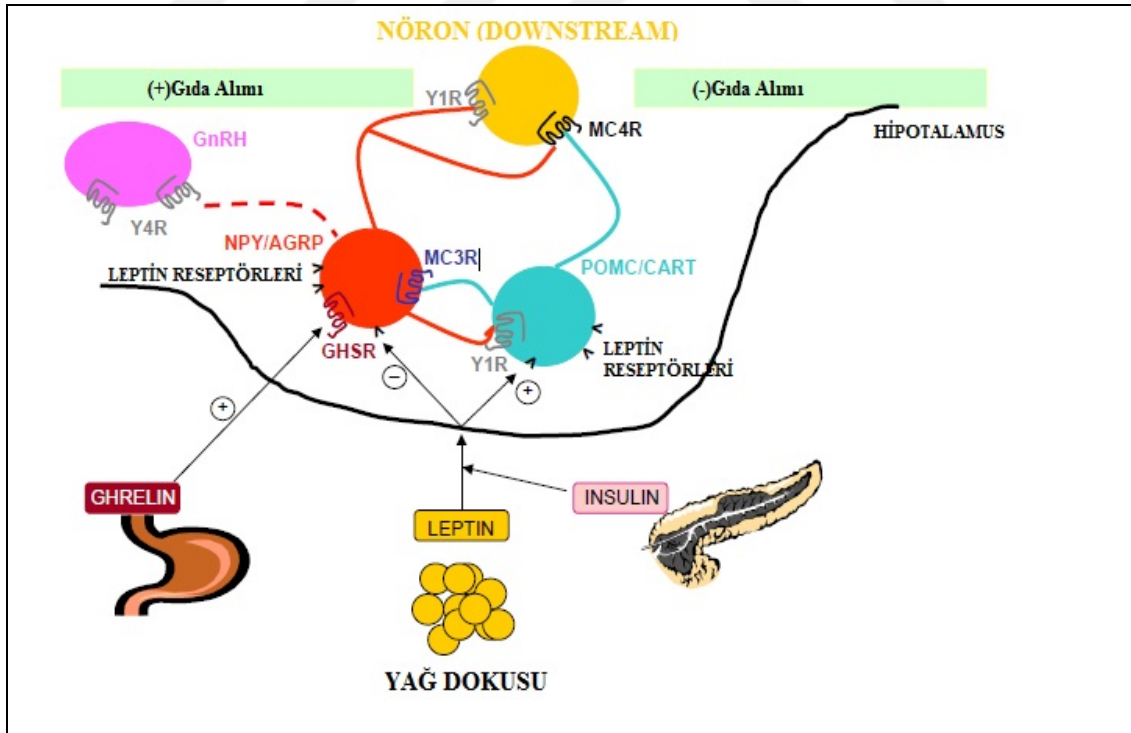
Obez kişilerde fare genetik çalışmaları temel alınarak seçilen aday genlerdeki mutasyon çalışmaları oldukça başarılı olmuştur. Bu homolog genlerdeki mutasyon bulguları, enerji dengelenmesindeki yolağın rolünün önemini ortaya koymuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, pek çok obezite geni bulunmuştur. Farede bulunan ilk gen agouti genidir. Farelerde obezite fenotipi yaratan bu mutasyon, dominant olup sarı tüy ve doğrusal büyüme artışına neden olmaktadır. Diğer fare mutasyonları resesiftir ve obezitenin yanında endokrin ve metabolik disfonksiyonlarla beraber kompleks fenotiplere neden olur (Tablo 4) de gösterilmiştir (90, 93, 86, 94, 95).

Tablo. 4: Rodent obezite mutasyonları (90)

Gen	Mutasyon	Mutasyonun Biyokimyasal Etkisi	Rodent Kromozomu	İnsandaki Homoloğu	Mutasyonun Fizyolojik Etkisi
Leptin (Lep)	ob1 ¹²	Leptin eksikliği	Fare 6	7q31.3	Santral etki ile yiyecek alımı artışı ve enerji sarfının azalması.
Leptin reseptör (lepr)	Lep ^{db} Lep ^{fa} Lep ^{fak} ^{126,171}	Leptin sinyal transdüksiyonunun bozulması	Fare 4 Rat 5	1p31	Santral etki ile yiyecek alımı artışı ve enerji sarfının azalması.
Karboksipeptidaz E (Cpe)	fat ³⁷	Karboksipeptidaz E'nin eksikliği	Fare 8	4q32	Prohormon süreci ve hücre içi transportun etkilenmesi.
Tubby (tub)	Tub ¹⁷²	Fosfodiesteraz benzeri molekülün eksikliği	Fare 7	11p15	Hipotalomusta hücrel apoptozis üzerine olası etkiler.
Agouti ^(a)	Ay ¹⁷³	ASP (agouti signaling protein)'nin ektopik (beyin) overekspresyonu	Fare 2	20q11.2	MC4R 'ünde MSH ve diğer ligandların blokajı.

İnsanlarda da, fare obezite genleri ile homolog genlerde ya da aynı metabolik yolda etkili genlerde mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar, leptin ve leptin reseptörü, proopiomelanokortin (POMC), melanokortin-4 reseptör (MC4R), ve prokonvertaz 1 enzimini (PC1) kodlayan genlerdir. Bu beş gen tarafından kodlanan bütün proteinler, aynı besin alım regülasyon yolağındadırlar (86, 96, 97).

Enerji homeostazı, yağ (leptin) ve pankreatik β hücrelerinden (insülin) gelen sinyaller ile bağırsaktaki kısa süreli beslenmenin inhibitörleri (peptit YY, PYY, glukagon benzeri peptid GLP-1 ve kolesistekinin CCK) ve beslemenin uyarıcısı (ghrelin) sinyallerin entegrasyonunu, bu girdiler beynin içinde bütünleşir ve üreme ve büyüme de dahil olmak üzere gıda alımı, enerji harcamaları, enerji bölüşümü ve nöroendokrin durumu regüle eder şekil 8 de gösterilmektedir (47).



Şekil. 8. Leptin-melanokortin yolağı (47)

GnRH, gonadotropin-salğılatıcı hormon; Y1R, Y4R, nöropeptid Y1/Y4 reseptör; MC3R, MC4R, melanokortin-3/4 receptor; POMC, pro-opiomelanokortin; NPY/AGRP, nöropeptid Y/agouti-ilişkili protein; GHSR, büyüme hormon secretagogue reseptör.

Monogenik obeziteye neden olan insan genleri ikiye ayrılır. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü ve POMC' yi kodlayan genler vardır (tablo 5). Bu genlerdeki mutasyonlar, multiple endokrin disfonksiyon ile beraber obezitenin çok nadir resesif formlarına neden olurlar. Leptin yolağındaki mutasyon, obeziteye neden olmaktadır. Bu şekilde leptin geninde, mutasyon Pakistan orjinli iki İngiliz aile ve bir Türk ailesinde bildirilmiştir. Homozigot taşıyıcılar, hayatın ilk haftalarında başlayan, hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm ve santral hipotroidizmin eşlik ettiği bir obezite fenotipi gösterirler. Leptin reseptöründe mutasyon ise bir ailede tanımlanmıştır. Homozigot mutasyonlu üç kişide, leptin eksikliği bulunan kişilerdekine benzer fenotip görülmüştür. Leptin reseptöründe mutasyon bulunan bu üç kardeşte, büyüme hormonu sekresyonu yetersizliği nedeniyle büyüme geriliği de gözlenmiştir. Bu obez kişilerde, sağlıklı heterozigot ebeveynlerindeki kadar leptin düzeyi saptanmıştır. Dolaşımdaki leptinin kromatografi çalışması bu artışın, leptin reseptörü trunkasyonundan dolayı leptinin yarılanma ömrünün artışına bağlı olduğunu göstermiştir. Daha sonra Özata ve arkadaşları, "missense" mutasyondan dolayı leptin eksikliği bulunan geniş bir Türk ailesi tanımladılar. Bu hastalarda, morbid obezite ve hipogonadizm bulunmaktaydı. Obezitenin tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda ise, konjenital leptin eksikliği bulunan hastalarda, leptin replasmanının obeziteyi tedavi ettiği ve obeziteye bağlı diabet gibi diğer klinik bulguları da düzelttiği saptanmıştır (94, 98, 99).

Tablo. 5: Monogenik obezite sendromlarına neden olan genlerin ve fenotipik özellikleri(90).

Gen	Major fenotipik özellikler	Katılım Moedeli
Leptin	Erken gelişen obezite, hiperfaji hipogonadotropik. Hipogonadizm, T hücre immune yetmezlik	Resesif
Leptin resptörü	Erken gelişen obezite, hiperfaji, hipogonadotropik Hipogonadizm, santral hipotiroidizm, kısa boy	Resesif
PC1	Erken gelişen obezite, hiperfaji hipogonadotropik Hipogonadizm, hiperinsülinemi, reaktif hipoglisemi, Geç diabet, hipoadrenalizm, intestinal disfonksiyon	Resesif
MC4R	Erken gelişen obezite, hiperfaji, uzun boy, belirgin	Ko-dominant
MC3R	Hiperinsülinemi kemik dansitesinde artış	
POMC	Erken gelişen obezite, hiperfaji, neonatal ciddi Hipoadrenalizm, soluk cild, kızıl saç	Resesif

İnsanlarda vücut ağırlığının kontrolünde, melanokortin sisteminin rolü, ciddi obezite ile sonuçlanan POMC ve MC4R mutasyonlarının bulunması ile gösterildi. POMC geni, insan beyin, bağırsak, plasenta ve pankreasta "eksprese" olmaktadır ve leptin melanokortin yolağı ile ilgilidir. Ayrıca POMC, enerji dengesi ile ilgili olarak MSH ve ACTH'nın da içinde bulunduğu peptidlerin prekürsörüdür. POMC "knockout"(genetiği modifiye edilmiş) fareler obezite, defektif adrenal gelişim ve pigmentasyon değişiklikleri göstermişlerdir. Bu özellikler, POMC geninin kodlanan bölgelerinde mutasyon olan hastaların fenotipleri ile benzerdir. POMC'de fonksiyon kaybına neden olan mutasyon bakımından homozigot ya da bileşik heterozigot olan iki çocuk, POMC'den derive olan hipofiz nöropeptidlerinin yokluğunu yansıtan bir fenotip sergilemiştir. α -MSH'in yokluğu obesiteye ek olarak pigment değişikliği ve kızıl saçtan sorumlu olurken ACTH'nın yokluğu adrenal yetmezliğe neden olmaktadır (90, 93, 100, 101).

Obezitenin monogenik formlarının ikinci grubunda, MC4R ve MC3R genlerindeki mutasyonlar bulunmaktadır ve bu mutasyonlar, sendromik olmayan obezite ile ilişkilidir. MC4R geni, en çok yaygın olan obezite genidir ve obezite olgularının % 1-4'ünü içerir. Bu gendeki mutasyonlar, otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren ailelerde bulunur ve değişik "penetrans" gösterir. Akraba evliliği olan bazı ailelerde ise, MC4R mutasyonları ko-dominant ya da resesif olarak obezite ile birlikte gösterilmiştir. MC4R ile birlikte olan insan obezitesi, farelerde bulunan MC4R yokluğundakine benzerdir. Bu rodentler, orta dereceden ciddi forma kadar ko-dominant obezite gösterirken, homozigotlarda "knockout" heterozigotlardan daha ciddi obezite gösterirler. Adrenal, büyüme, üreme ve tiroid ile ilgili nöroendokrin fonksiyonlar değişmemiştir. MC4R mutasyonlarının neden olduğu insan obezitesi, obezitenin daha yaygın olduğu formlarına benzer, fakat başlangıç yaşı erkendir ve hiperfaji ile seyrederek, yaş ile birlikte bu özellik kaybolur (şekil 8). Gıda alım regülasyonunda, MC4R'ın yanı sıra MC3R'ın da rolü olduğu tesbit edilmiştir. MC3R eksikliği bulunan farelerde yağ kütlesi artışı, yağsız kütlede azalma ve fazla beslenme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, MC4R ve MC3R yokluğunun birlikte olduğu farelerde, sadece MC4R eksikliği bulunan farelere göre daha ağır klinik tablo olduğu saptanmıştır (90, 101, 102, 103).

İnsanlarda olduğu gibi farelerden elde edilen son veriler, insülin sekresyonunun negatif nöronal kontrolünün yetersizliğinin hiperinsülinemiye neden olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, MC4R bir "thrifty gen" olarak nitelendirilmekte (ürünleri enerji verimini destekleyen gen) ve obezitenin nedenine bakmaksızın küçük etkili anti-obezite genleri ve muhtemelen metabolik sendrom tedavisindeki ilaçlar için de bir hedef olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (90, 93, 104, 105, 106).

1.4.2. Sendromik obezite

Klinik olarak obeziteye ek olarak zeka geriliği, dismorfik özellikler ve organ-spesifik gelişimsel anomolileri fark edilebilir şekilde gözle görülebilen, 20 ila 30 arasında mendeliyen hastalık tanımlanmıştır. Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve Alström sendromu en iyi bilinen sendromik obez hastalıkları olup, daha başka bu tarz vakalar da tanımlanmıştır (91, 92).

1.4.3. Poligenik Obezite

Poligenik obezite, bir bireyin genetik karakterinin, enerji alımı-tüketimi arasındaki dengesizlik sonucu oluşan durum. Birçok batı toplumunda çevre, kilo kaybından çok kilo alımına elverişli olup, fiziksel aktivite eksikliği ve bol yiyecek, poligenik obezite riskini bu toplumlarda arttırmaktadır (91, 92).

İKİNCİ BÖLÜM

2. MATERYEL VE METOD

2.1. Çalışma Grubu

Bu tez çalışmasına Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine obezite şikâyeti ile başvuran, antropometrik ölçümlerine göre obezite tanısı alan, yaşları 6-17 arasında değişen 167 okul çağında çocuk hasta grubu ile aynı yaş aralığında bulunan antropometrik ölçümlere göre obezite tanısı almayan ve bu çalışmaya katılmayı kabul eden 150 okul çağında çocuklardan oluşan sağlıklı kontrol grubu alındı. EDTA'lı tüplere alınan 5'er ml kan +4°C'de muhafaza edildi. Hasta ve kontrol grubundaki çocuk ve ailelerinden çalışmamız hakkında bilgi verilerek çalışmamıza dahil edilmeleri için izin alındı.

Bu çalışma için, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonunun 14.10.2014 tarihli toplantısında 14-KAEK-150 kayıt numarası ile onay alındı. Çalışmanın tamamı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ve Biyokimya Laboratuvarlarında yapıldı.

Hastaların vücut ağırlıkları dijital tartı (Seca Corp., Chino, CA, USA) ile ve ince kıyafetlerle ölçüldü. Boy uzunlukları taşınabilir boy ölçerle (Seca Corp.) ölçüldü. VKİ vücut ağırlığının boya oranı (kg/m²) olarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) yaşa ve cinsiyete göre > 95.p olan hastalar obezite tanısı aldı. Kan basıncı ölçümü her çocuğa uygun manşon kullanılarak dijital tansiyon ölçerle (Omron HEM-7121-E M2 Compact Dijital tansiyon aleti) ölçüldü. Sistolik ya da diyastolik kan basıncı yaş, cinsiyet ve boya göre değerlendirildi, 2 kez ölçümde > 95. p olanlar hipertansif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların kanları 10-12 saat açlık sonrası sabah alındı. HDL-K, trigliserid ve açlık glukoz düzeyleri enzimatik kalorik yöntemle ölçüldü. Yüksek

trigliserid (105 mg/dL <10 yaş ve >136 mg/dL), HDL-K <35 mg/dL olması dislipidemi olarak tanımlandı. Anormal glukoz dengesi, açlık glukoz >100 mg/dL, diyabet varlığı veya insülin rezistansı (IR) varlığına göre tanımlandı. Homeostasis Model Assessment (HOMA- IR) indeksi sınır değeri prepubertal kızlar için 2,22, erkekler için 2,67, pubertal kızlar için 3,82, erkekler için 5,22 olarak tanımlandı. Puberte öncesi açlık insülin >15 mU/L ve puberte sonrası için 30 mU/L ise hiperinsülinizm olarak tanımlandı. Hastaların özgeçmişi ve aile öyküsü sorgulandı. Herhangi bir başka hastalık varlığında hasta çalışmadan çıkartıldı.

Tablo. 6: Hasta ve Kontrol Grubu- Çalışmaya Dahil Edilip Edilmeme Kriterleri:

Dahil Edilme Kriterleri
<p>Hasta Grubu</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiçbir rahatsızlığı bulunmaması• Eksojen obezite tanısı konulmuş olması• 6-17 yaş aralığında olması• Yazılı bilgilendirilmiş hasta olur formunu imzalamış olması• VKİ >95 Percentil olması <p>Kontrol Grubu</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiçbir rahatsızlığı bulunmaması• Eksojen obezite tanısı konulmamış sağlıklı bir birey olması• 6-17 yaş aralığında olması• Yazılı bilgilendirilmiş kontrol olur formunu imzalamış olması
Dahil Edilmeme Kriterleri
<p>Hasta Grubu</p> <ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir metabolik ve/veya nörolojik bozukluğu olanlar, Okuma-yazma bilmeyen çocuk ve ergenler• Eksojen obezite tanısı konulmamış olması• 6-17 yaş aralığı dışında olması• Yazılı bilgilendirilmiş hasta olur formunu imzalamamış olması• VKİ >95 Percentil olmaması <p>Kontrol Grubu</p> <ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir metabolik ve/veya nörolojik bozukluğu olanlar, Okuma-yazma bilmeyen çocuk ve ergenler• Eksojen obezite tanısı konulmuş olması• 6-17 yaş aralığı dışında olması• Yazılı bilgilendirilmiş kontrol olur formunu imzalamamış olması

Hastaların bir gecelik açlık sonrasında sabah 08: 00' de kan örnekleri alındı. Total kolesterol (kolesterol esteraz metodu ile), Trigliserid, High density lipoproteini (enzimatik kalorimetrik) metod ile Açlık glukozu (heksokinaz metodu ile), hastanemiz Cobas c 501 AU 2700 otoanalizatörü ile çalışıldı.

İnsülin düzeyleri “Cobas e 601 cihazında Electrochemiluminescence Immünoassay (ECLIA)” yöntemiyle çalışıldı.

174 hastaya oral glukoz tolarens testi yapıldı, hastalardan minimum 8 saat açlık sonrası sabah 1,75 gr/kg glukoz suda eritilerek 5 dakika içinde içilmesi istendi, 30. 60. 90. 120. dakikalarda şeker ve insülin seviyeleri ölçüldü. 2. saat plazma glikozu < 140 mg/dl = normal. 2.saat plazma glikozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glikoz tolerans. 2.saat glikozu \geq 200 mg/dl = diabetes mellitus olarak nitelendirildi.

Çalışmaya alınan olgularda metabolik sendrom tanısı dünya sağlık örgüt ölçütleri esas alınarak konuldu.

2.2. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından alınan 5 ml kan örnekleri vakumlu EDTA'lı tüplere alındı. DNA izolasyon aşamasına kadar +4°C'de muhafaza edildi.

Periferik kandan DNA izolasyonu için, GeneAll® Exgene™ Blood SV kiti kullanıldı ve izolasyon aşamaları kitin prosedürüne uygun olarak her bir bireye ait 200 μ l hacimde DNA'lar elde edildi.

2.3. DNA'nın Kalitatif Tayini

2,0 g. agaroz, 100 ml 0.5XTEB içerisinde 100 derece de kaynatılarak çözüldürüldü, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 3,0 µl EtBr (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. 1-2 µl DNA, toplam hacim 4µl olacak şekilde 6xyükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 0.5XTEB tamponu (Tablo 7) içerisinde, 120 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

Tablo.7: Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Tampon Ve Solüsyonu

TAMPON/SOLÜSYON ADI	İÇERİK	SON KONSANTRASYON
5X (TEB) Tamponu (pH=8.0)	Trizma baz	445 Mm
	Na ₂ EDTA	10 Mm
	Borik asit	445 Mm
Elektroforez Yükleme Solüsyonu	Bromofenol mavisi	2,5 mg/ml
	% 10 SDS	%1 (w/v)
	Gliserol	% 87 (v/v)

2.4. DNA'nın Kantitatif Tayini

Kandan izole edilen DNA'ların değişimleri, 260 nm dalga boyunda okunan optik dansite değerinin, sulandırma katsayısı ve DNA katsayısı ile çarpılması sonucu µg/ml cinsinden belirlendi. 260nm/280nm değeri, izole edilen DNA'nın saflığının bir ölçüsü olup, 1.8 değerinde DNA'nın saf olduğu kabul edilmektedir.

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50 \text{ (katsayı)}$$

2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bu çalışmada araştırılan polimorfizmlerinin her birinin belirlenmesinde hedef gen bölgelerine özgün olarak kullanılan primer dizileri Tablo 8 de gösterilmektedir.

Tablo. 8: Kullanılan Primer Dizileri

Polimorfik Gen Bölgeleri	Kullanılan Primerler
Leptin (+19) AG	F: 5'-ATGGAGCCCCGTAGGAATC-3' R: 5'-CAGCTCCCGGTAACCTTCTA-3'
Leptin (2548) GA	F: 5'-TTTCCTGTAATTTTCCCGTGAG-3' R: 5'-AAAGCAAAGACAGGCATAAA-3'
LEPR Gln 223 Arg	F: 5'-ACC CTT TAA GCT GGG TGT CCC AAA TAG-3' R: 5'-AGC TAG CAA ATA TTT TTG TAA GCA ATT-3'

Tablo. 9: Polimorfizmlerinin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Karışımı

PZR bileşenleri	$\mu\text{l}/\text{TÜP}$
1. Steril bidistile Su	17,8 μl
2. PZR buffer	2,5 μl
3. MgCl_2 (25mM)	1,5 μl
4. dNTP Mix(12,5Mm)	0,3 μl
5. Primer (F-R) (10pmol/ μl)	0,8 μl
6. Taq Polimeraz (5 u/ μl)	0,1 μl
7. Genomik DNA	2 μl
Toplam Hacim	25 μl

Her bir PZR tüpünde bulunan 23'er µl'lik karışımın içerisine 2 µl DNA ilave edilerek toplam hacim 25 µl yapıldı. Tablo 9'da verilen Leptin polimorfizmlerinin belirlenmesinde kullanılan PZR programına göre çoğaltılması sağlandı, Tablo. 9.

2.6. DNA Polimeraz Enzimi ve Tamponu

Bu çalışmada, kullanılan Taq DNA polimeraz enzim konsantrasyonu 5U/µl'dir (Thermo Scientific). PZR tamponu olarak ise MgCl₂ içermeyen 500mM KCl, 100mM Tris-HCl (pH 8.8) ve %0.8 Nonidet P40 içeren 10X tampon kullanıldı. Tablo 10, 11.

Tablo.10: Leptin Polimorfizmlerinin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Programı Ve Ürün Boyu

<i>Program Türü</i>	<i>Leptin(+19) AG</i>		<i>Leptin (2548) GA</i>	
İlk Denatürasyon	94 °C	5 dk	94 °C	5 dk
Denatürasyon	94 °C	30sn	94 °C	20sn
Bağlanma	54 °C	30 sn	54 °C	40 sn
Uzatma	72 °C	30 sn	72 °C	40 sn
Final	72 °C	10 dk	72 °C	8 dk
Döngü Sayısı	35 döngü		36 döngü	
Ürün Boyu	220 bp		242 bp	

Tablo.11: Leptin Reseptör Polimorfizmlerinin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Programı Ve Ürün Boyu

<i>Program Türü</i>	<i>LEPR Gln223Arg (A223G)</i>	
İlk Denatürasyon	94 °C	5 dk
Denatürasyon	94 °C	45sn
Bağlanma	55 °C	45sn
Uzatma	72 °C	90 sn
Final	72 °C	10 dk
Döngü Sayısı	30 döngü	30 öngü
Ürün Boyu	275 bp	421bp

2.7. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Leptin ((+19) AG, Leptin(2548) GA ve Leptin reseptör Gln223Arg gen polimorfizmlerinin her biri için farklı olan PZR programı ile çoğaltılmış polimorfik noktalarını içeren PZR ürünlerinin tablo 12’da belirtilen restriksiyon enzimleriyle kesimleri aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi, Tablo 12.

Tablo. 12: Kullanılan RFLP Enzimleri Ve Kesim Şartları

Bölge	RFLP Enzimi	Buffer	Enzim	dH2O	PZR ürünü	Toplam	Sıcaklık
Leptin (+19) AG	Taa I	1,2 µl	0,3 µl	8,5 µl	10 µl	20 µl	37 °C
Leptin (2548)GA	HhaI	1,2 µl	0,3 µl	8,5 µl	10 µl	20 µl	37 °C
LEPR Gln223Arg	<i>Msp I</i>	1,2 µl	0,3 µl	8,5 µl	10 µl	20 µl	37 °C

2.8. İstatistiksel Metod

Çalışmada nicel değişkenler, ortalama, standard sapma ile nitel değişkenlerin frekans ve yüzde olarak sunuldu. P değeri 0.05’den küçük bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilelerin (Genetik) istatistiksel analizi için Epi Info Software 3.2.2 versiyonu (CDC, Atlanta, GA) ve Openepi 3.01 yazılım Programı kullanıldı. Tespit edilen genotip sıklıkları için, Hardy-Weinberg dengesinden hastalarda sapma olup olmadığı ve kontrollerde ise, uyumlu olup olmadığı Fischer’in Ki-Kare (χ^2) testi ile belirlendi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılım ile yapıldı (IMB SPSS Statistlik 19, SPSS inc., an IBM, Co. Somers, NY)

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ BULGULARI

Yaptığımız çalışmada, 174 obez grubunda yaş ortalaması $11,6 \pm 2,79$ yıl (en düşük 6, en yüksek 17) iken 150 kontrol grubunda $10,95 \pm 3,36$ yıl (en düşük 6, en yüksek 17) olarak saptandı. Obezite grubunda 109 (%64) kız çocuk ve 65 (%36) erkek çocuk ile kontrol grubunda, 82 (%55) kız çocuk ve 68 (%45) erkek çocuk birey yer aldı. Çalışmaya katılan hem hasta hem de kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetleri Hardy-Weinberg dengesine göre birbiri ile uyumlu olduğu tespit edildi. Obez grubun VKİ ortalaması $28,15 \pm 4,6$ kg/m², kontrol grubun $20,08 \pm 1,6$ kg/m² olarak saptandı.

Çalışma gruplarının, cinsiyet, yaş ortalamaları ve VKİ dağılımı Tablo 13.'te verilmiştir.

Tablo.13:Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Cinsiyet, Yaş Ortalamaları ve VKİ Dağılımları

	Obezite Grubu (N=174)	Kontrol Grubu (N=150)	P
CİNSİYET			
Kız Çocuk	109 (% 64)	82(% 55)	
Erkek Çocuk	65 (% 36)	68(% 45)	0,097
ÖZELLİK			
Yaş Ortalaması	$11,6 \pm 2,79$	$10,95 \pm 3,36$	
VKİ	$28,15 \pm 4,6$	$20,08 \pm 1,6$	0,049

Obez grubunda %64 u kız, %36 erkek iken kontrol grubunda %82 ve %68 idi, yaş ortalaması obez grupta $11 \pm 2,79$ yıl iken kontrol grubunda $10, \pm 3,36$ yıl idi,

(p=0,097). VKİ obez grupta $28,15 \pm 4,6$ kg/m².iken kontrol grubunda $20,08 \pm 1,6$ kg/m²olarak bulundu (p=0,049) .

Bazı çocukların DNA ları kırılğan olduğundan saflaştırma işlemi esnasında, bu DNA larda hasar oluşmuştur. 174 obez hastadan, 167 Leptin (+19)AG Geni, 134 Leptin(2548) GA Geni ve 146 Leptin Gln 223 Arg Reseptör Gen analizi gerçekleştirildi. 150 kontrol grubunda ise 145 Leptin (+19) AG Geni, 140 Leptin (2548) GA Geni Ve 150 Leptin Gln 223 Arg Reseptör Gen analizi Gerçekleştirildi.

Etken ile sonuç arasında bir ilişki olması durumu "tahmini rölatif risk" (OR) (Odds Ratio) ile değerlendirildi.

Tablo.14:Leptin (+19) AG Genin Polimorfik Bölgesinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Genotip Dağılımları

Leptin(+19) AG Genotip	Grup		p	OR (95% CI)	
	Hasta	Kontrol			
	n	%	n	%	
AA	19	%11,4	18	%12,4	p=0,96
GG	83	%49,7	71	%49,0	
AG	65	%38,9	56	%38,6	
Toplam	167	%100,0	145	%100,0	

Leptin(+19)AG gen polimorfizm ile obesite arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.96). Hasta grubunun 19'unun (%11,4) AA, 83'ünün (%49,7) GG, 65'i (%38,9) AG; kontrol grubunun 18'i (%12,4) AA, 71'i (%49,0) GG, 56'sının (%38,6) AG olduğu görüldü.

Tablo.15.Leptin (+19) AG Genin Polimorfik Bölgesinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Allel Dağılımları

Leptin(+19) AG Allel	Grup		p	OR (95% CI)	
	Hasta	Kontrol			
	n	%	N	%	
A	103	%30,8	92	%31,7	p=0,44
G	231	%69,2	198	%68,3	
Toplam	334	%100,0	290	%100,0	

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile obesite arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.44). Hasta grubunun 103'ünün (%30,8) A, 231'i (%69,2) G; kontrol grubunun 92'si (%31,7) A, 198'i (%68,3) G olduğu görüldü.

Tablo.16:Leptin (2548) GA Genin Polimorfik Bölgesinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Genotip Dağılımları

Leptin (2548) GA Genotip	Grup				p	OR (95% CI)
	Hasta		Kontrol			
	n	%	n	%		
AA	33	%24,6	32	%22,9	p=0,74	1(Ref)
GA	59	%44,0	58	%41,4		1,014(0,553-1,859)
GG	42	%31,4	50	%35,7		1,228(0,650-2,319)
Toplam	134	%100,0	140	%100,0		

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile obesite arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.74) . Hasta grubunun 33'ünün (%24,6) AA, 59'unun (%44,0) GA, 42'si (%31,4) GG; kontrol grubunun 32'si (%22,9) AA, 58'i (%41,4) GA, 50'si (%35,7) GG olduğu görüldü.

Tablo.17:Leptin(2548) GA Genin Polimorfik Bölgesinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Allel Dağılımları

Leptin(2548) GA Allel	Grup				p	OR (95% CI)
	Hasta		Kontrol			
	n	%	n	%		
A	125	%46,6	122	%43,6	p=0,26	1 (Ref)
G	143	%53,4	158	%56,4		1,132(0,808-1,585)
Toplam	268	%100,0	280	%100,0		

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile obesite arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.26). Hasta grubunun 125'i (%46,6) A, 143'ünün (%53,4) G; kontrol grubunun 122'si (%43,6) A, 158'i (%56,4) G olduğu görüldü.

Tablo.18:Leptin Reseptör Gln 223 Arg Genin Polimorfik Bölgesinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Genotip Dağılımları

LEPR Gln223 Arg Genotip	Grup				p	OR (95% CI)
	Hasta		Kontrol			
	n	%	n	%		
AA	68	%46,6	55	%36,7	p=0,04	1 (Ref)
GG	24	%16,4	18	%12,0		0,927(0,457-1,880)
AG	54	%37,0	77	%51,3		1,763(1,072-2,899)
Toplam	146	%100,0	150	%100,0		

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile obesite arasında anlamlı ilişki bulundu ($P=0,04$). Hasta grubunun 68'i (%46,6) AA, 24'ünün (%16,4) GG, 54'ünün (%37,0) AG; kontrol grubunun 55'i (%36,7) AA, 18'i (%12,0) GG, 77'si (%51,3) AG olduğu görüldü. GG olma AA ya göre hastalık riskini 0,927 etkiledi. GG olma koruyucu bir rol oynadığı görüldü.

Tablo. 19:Leptin Resepör Gln 223 Arg Genin Polimorfik Bölgesinin Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Allel Dağılımları

LEPR Gln223 Allel	Grup				p	OR (95% CI)
	Hasta		Kontrol			
	N	%	n	%		
A	190	%65,1	187	%62,3	p=0,27	1 (Ref)
G	102	%34,9	113	%37,7		1,126(0,805-1,574)
Toplam	292	%100,0	300	%100,0		

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile obesite arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,27$). Hasta grubunun 190'ının (%65,1) A, 102'si (%34,9) G; kontrol grubunun 187'si (%62,3) A, 113'ünün (%37,7) G olduğu görüldü.

Tablo. 20:Tüm Grupta (N=174) Cinsiyete Göre Gen Sıklığı

		Erkek		Kız		P
		n	%	n	%	
Leptin(+19)AG	AA	8	%13,1	11	%10,4	p=0,62
	AG	26	%42,6	40	%37,7	
	GG	27	%44,3	55	%51,9	
Leptin(2548)GA	AA	16	%33,3	17	%19,7	p=0,20
	GA	18	%37,5	41	%47,7	
	GG	14	%29,2	28	%32,6	
LEPR Gln 223 Arg	AA	24	%43,6	44	%48,3	p=0,83
	AG	21	%38,2	33	%36,3	
	GG	10	%18,2	14	%15,4	

Leptin(+19)AG gen polimorfizm ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.62). Erkeklerin 8'i (%13,1) AA, 26'sının (%42,6) AG, 27'si (%44,3) GG; kızların 11'i (%10,4) AA, 40'ının (%37,7) AG, 55'i (%51,9) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.20). Erkeklerin 16'sının (%33,3) AA, 18'i (%37,5) GA, 14'ünün (%29,2) GG; kızların 17'si (%19,7) AA, 41'i (%47,7) GA, 28'i (%32,6) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.38). Erkeklerin 24'ünün (%43,6) AA, 21'i (%38,2) AG, 10'unun (%18,2) GG; kızların 44'ünün (%48,3) AA, 33'ünün (%36,3) AG, 14'ünün (%15,4) GG olduğu görüldü.

Tablo. 21:Metabolik Sendromlu Hastaların Nicel Değişkenlerin Genel Dağılımı (N=37)

	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Yaş	13,60	2,38	10,00	16,00
VKİ	29,65	5,34	21,00	46,88

174 obez hastadan 37 (%21.2) hasta metabolik sendrom olarak değerlendirildi, yaş ortalaması $13,6 \pm 2,38$ ve VKİ ortalaması $29,65 \pm 5,34$ olarak bulundu.

Tablo.22:Metabolik Sendrom olan Hastaların yaş ve VKİ değişkenin Cinsiyete Göre Dağılımı

	Cinsiyet		T	P
	Kız (n=18)	Erkek (n=19)		
Yaş	13,6±2,8	13,6±2,48	0,001	0,999
VKİ	29,53±5,42	29,77±5,41	0,909	0,890

İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

Metabolik sendrom olan hastalar 18 kız(%48,6) ve 19 erkek (%51,4) olarak dağılım gösterdi, kızların yaş ortalaması13,6±2,8 iken erkeklerin 13,6±2,48 (p=0,999), kızların VKİ ortalaması 29,53±5,42 iken erkeklerin 29,77±5,4 (p=0,890) olarak bulundu.

Tablo. 23:Metabolik Sendromu Olanlarda (N=37) Cinsiyete Göre Gen Dağılımı

		Cinsiyet		X ²	P
		Kız n=18(%)	Erkek n=19(%)		
Leptin (+19)AG	AA	3(16,7)	2(10,5)	0,919	0,632
	AG	5(27,8)	8(42,1)		
	GG	10(55,6)	9(47,4)		
Allel Sıklığı	A	11(30,6)	12(31,6)	0,024	0,876
	G	25(69,4)	26(68,4)		
Leptin (2548)GA	AA	4(26,7)	3(21,4)	0,843	0,656
	GA	5(33,3)	7(50)		
	GG	6(40)	4(28,6)		
Allel Sıklığı	A	13(43,3)	13(46,4)	0,006	0,978
	G	17(56,7)	15(53,6)		
LepR Gln223Arg	AA	6(37,5)	8(47,1)	0,322	0,851
	AG	8(50)	7(41,2)		
	GG	2(12,5)	2(11,7)		
Allel Sıklığı	A	20(62,5)	23(67,6)	0,032	0,857
	G	12(37,5)	11(32,4)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Metabolik sendrom olan hastalarda, cinsiyet ile Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA gen ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,632, p =0,656, p=0,851) olarak bulundu.

Tablo. 24: Metabolik Sendrom Varlığına Göre Gen Dağılımı

		Metabolik sendrom		χ^2	P
		Yok n=130(%)	Var n=37(%)		
Leptin(+19)AG	AA	14(11,1)	5(13,5)	0,258	0,879
	AG	52(38,9)	13(35,1)		
	GG	64(50)	19(51,4)		
Allel Sıklığı	A	77(30,6)	23(31,1)	0,003	0,954
	G	175(69,4)	51(68,9)		
Leptin(2548) GA	AA	26(23,8)	7(24,1)	0,126	0,939
	GA	47(44,8)	12(41,4)		
	GG	32(31,4)	10(34,5)		
Allel Sıklığı	A	97(46,2)	28(46,7)	0,004	0,948
	G	113(53,8)	32(53,3)		
LEPR Gln223Arg	AA	54(47,7)	14(42,4)	1,650	0,438
	AG	39(33,9)	15(45,5)		
	GG	20(18,4)	4(12,1)		
Allel Sıklığı	A	141(64,7)	43(65,2)	0,006	0,939
	G	77(35,3)	23(34,8)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,258$; $p=0,879$). Metabolik sendrom olmayanların 14'u(%11,1) AA, 52'nin (%35,1) AG, 64'ü (%50,4) GG; Metabolik sendrom olanların 5'nin (%13,5) AA, 13'ünün (%35,1) AG, 19'si (%51,4) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile Metabolik Sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,126$; $p=0,939$). metabolik sendrom olmayanların 26'sının (%23,8) AA, 47'sinin (%44,8,) GA, 32'sinin (%31,4) GG; Metabolik sendrom olanların 7'si (%24,1) AA, 12'ünün (%41,4) GA, 10'sinin (%34,5) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=1,650$; $p=0,438$). Metabolik sendrom olmayanlar 54'i (%47,7) AA, 39'ünün (%33,9) AG, 20'sinin (%18,4) GG; metabolik sendrom olanların 14 unun (%42,4) AA, 15'i (%45,5) AG, 4'i (%12,1) GG olduğu görüldü.

Tablo. 25:Tüm Obez Hastalarda Nicel Değişkenlerin Genel Dağılımı

		N	%
Trigliserid değeri	Normal	109	65,3
	Yüksek	58	34,7
	Total	167	100,0
HOMA-IR değeri	Normal	72	43,6
	Yüksek	93	56,4
	Total	165	100,0
Glikoz değeri	Normal	155	90,6
	Yüksek	16	9,4
	Total	171	100,0
Kan Basınc değeri	Normal	93	62,8
	Yüksek	55	37,2
	Total	148	100,0
HDL-K değeri	Normal	151	87,8
	Düşük	21	12,2
	Total	172	100,0
Leptin (+19)AG	AA	19	11,4
	AG	65	39,5
	GG	83	49,1
	Total	167	100,0
Leptin (2548)GA	AA	33	25,2
	GA	59	45,0
	GG	42	29,8
	Total	134	100,0
LEPR Gln223Arg	AA	68	46,9
	AG	54	36,6
	GG	24	16,5
	Total	146	100,0

Trigliserid değeri değişkenine göre 109'i (%65,3) normal, 58'ü (%34,7) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü.

HOMA –IR değeri değişkenine göre 72'si (%43,6) normal, 93'si (%56,4) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü.

Glikoz değeri değişkenine göre 155'i (%90,6) normal, 16'sı (%9,4) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü.

Kan Basıncı değeri değişkenine göre 93'si (%62,8) normal, 55'si (%37,2) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü.

HDL-K değeri değişkenine göre 151'ü (%87,8) normal, 21'i (%12,2) düşük olarak dağılım gösterdiği görüldü.

Tablo.26:Trigliserid Değerine Göre Gen Dağılımı

		Trigliserid		χ^2	P
		Normal n(%)	Yüksek n(%)		
Leptin (+19) AG	AA	14(13,2)	5(9,0)	1,358	0,507
	AG	39(36,8)	25(45,5)		
	GG	53(50)	25(45,5)		
Allel Sıklığı	A	67(31,6)	35(31,8)	0,002	0,969
	G	145(68,4)	75(68,2)		
Leptin (2548)GA	AA	23(29,5)	9(19,1)	2,857	0,240
	GA	30(38,4)	25(53,2)		
	GG	25(32,1)	13(27,7)		
Allel Sıklığı	A	76(48,7)	43(45,7)	0,208	0,648
	G	80(51,3)	51(54,3)		
LEPR Gln223Arg	AA	47(52,8)	20(40,8)	1,872	0,392
	AG	30(33,7)	20(40,8)		
	GG	12(13,5)	9(18,4)		
Allel Sıklığı	A	124(69,7)	60(61,2)	2,025	0,155
	G	54(30,3)	38(38,8)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=1,358$; $p=0.507$). Trigliserid değeri normal olanların 14'sinin (%13,2) AA, 39'unun (%36,8) AG, 53'sinin (%5) GG; Trigliserid değeri yüksek olanların 5'ünün (%9) AA, 25'sinin (%45,5) AG, 25'si (%45,5) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=2,857$; $p=0.240$). Trigliserid değeri normal olanların 23'si (%29,5) AA, 30'ının (%38,4) GA, 25'ünün (%32,1) GG; Trigliserid değeri yüksek olanların 9'sinin (%19,1) AA, 25'i (%53,2) GA, 13'si (%27,7) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=1,872$; $p=0.392$). Trigliserid değeri normal olanların 47'sinin (%52,8) AA, 30'ünün (%33,7) AG, 12'ünün (%13,5) GG; Trigliserid değeri yüksek olanların 20'si (%40,8) AA, 20'si (%40,8) AG, 9'si (%18,4) GG olduğu görüldü.

Tablo.27:HOMA-IR değerine Göre Gen Dağılımı

		HOMA- IR		χ^2	P
		Normal N(%)	Yüksek n(%)		
Leptin (+19)AG	AA	4(6)	13(14,3)	2,906	0,234
	AG	28(41,8)	37(40,7)		
	GG	35(52,2)	41(45)		
Allel Sıklığı	A	36(26,9)	63(34,6)	2,154	0,142
	G	98(73,1)	119(65,4)		
Leptin (2548)GA	AA	12(24,5)	19(25,7)	0,037	0,982
	GA	22(44,9)	32(43,2)		
	GG	15(30,6)	23(31,1)		
Allel Sıklığı	A	46(46,9)	70(47,3)	0,003	0,956
	G	52(53,1)	78(52,7)		
LEPR Gln223Arg	AA	27(47,4)	36(45,6)	1,069	0,586
	AG	19(33,3)	32(40,5)		
	GG	11(19,3)	11(13,9)		
Allel Sıklığı	A	57(46,7)	82(45,1)	0,082	0,775
	G	65(53,3)	100(54,9)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Leptin(+19)AG gen polimorfizm ile HOMA-IR değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=2,906$; $p=0.234$). HOMA-IR değeri normal olanların 4'sinin (%6) AA, 28'unun (%41,8) AG, 35'sinin (%52,2) GG; HOMA-IR değeri yüksek olanların 13'ünün (%14,3) AA, 37'sinin (%40,7) AG, 41'si (%45) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile HOMA-IR değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,037$; $p=0.982$). HOMA-IR değeri normal olanların 12'si (%24,5) AA, 22'nin (%44,9) GA, 15'ünün (%30,6) GG; HOMA-IR değeri yüksek olanların 19'sinin (%25,7) AA, 32'i (%43,2) GA, 23'si (%31,1) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile HOMA-IR değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,069$; $p=0.586$). HOMA-IR değeri normal olanların 27'sinin (%47,4) AA, 19'ünün (%33,3) AG, 11'ünün (%19,3) GG; HOMA-IR değeri yüksek olanların 36'si (%45,6) AA, 32'si (%40,5) AG, 11'si (%13,9) GG olduğu görüldü.

Tablo. 28: Glikoz değerine Göre Gen Dağılımı

		Glikoz		X^2	P
		Normal n(%)	Yüksek n(%)		
Leptin (+19)AG	AA	18(12)	1(6,7)	0,417	0,812
	AG	59(40)	6(40)		
	GG	72(48)	8(53,3)		
Allel Sıklığı	A	96(32)	8(26,7)	0,359	0,549
	G	204(68)	22(73,3)		
Leptin (2548)GA	AA	31(26,3)	2(18,2)	0,411	0,814
	GA	52(44,1)	5(45,4)		
	GG	35(29,6)	4(36,4)		
Allel Sıklığı	A	114(48,3)	9(40,9)	0,441	0,507
	G	122(51,7)	13(59,1)		
LEPR Gln223Arg	AA	60(46,5)	7(50)	0,945	0,624
	AG	47(36,4)	6(42,9)		
	GG	22(17,1)	1(7,1)		
Allel Sıklığı	A	167(64,7)	20(71,4)	0,501	0,479
	G	91(35,3)	8(28,6)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile glikoz değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı($X^2=0,417$; $p=0.812$). Glikoz değeri normal olanların 18'i (%12,0) AA, 59'ının (%40,0) AG, 72'si (%48,0) GG; glikoz değeri yüksek olanların 1'i (%6,7) AA, 6'sının (%40,0) AG, 8'i (%53,3) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile glikoz değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,411$; $p=0.814$). Glikoz-değeri normal olanların 31'i (%26,3) AA, 52'si

(%44,1) GA, 35'i (%29,6) GG; glikoz değeri yüksek olanların 2'si (%18,2) AA, 5'i (%45,4) GA, 4'ünün (%36,4) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile glikoz-değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,945$; $p=0.624$). Glikoz değeri normal olanların 60'ının (%46,5) AA, 47'i (%36,4) AG, 22'si (%17,1) GG; glikoz değeri yüksek olanların 7'si (%50,0) AA, 6'sının (%42,9) AG, 1'i (%7,1) GG olduğu görüldü.

Tablo. 29:Kan Basıncı değerine Göre Gen Dağılımı

		Kan Basıncı		χ^2	P
		Normal N(%)	Yüksek N(%)		
Leptin (+19)AG	AA	10(11,2)	6(11,3)	0,033	0,984
	AG	34(38,2)	21(39,6)		
	GG	45(50,6)	26(49,1)		
Allel Sıklığı	A	54(30,3)	33(31,1)	0,020	0,888
	G	124(69,7)	73(68,9)		
Leptin (2548)GA	AA	18(25)	11(26,8)	1,370	0,504
	GA	34(47,2)	15(36,6)		
	GG	20(27,8)	15(36,6)		
Allel Sıklığı	A	70(48,6)	37(45,1)	0,255	0,613
	G	74(51,4)	45(54,9)		
LEPR Gln 223Arg	AA	33(44)	22(45,8)	0,347	0,841
	AG	28(37,3)	19(39,6)		
	GG	14(18,7)	7(14,6)		
Allel Sıklığı	A	94(62,7)	63(65,6)	0,222	0,638
	G	56(37,3)	33(34,4)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile kan basıncı değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,033$; $p=0.984$). Kan basıncı değeri normal olanların 10'ünün (%11,2) AA, 34'ünün (%38,2) AG, 45'ünün (%50,6) GG; Kan basıncı değeri yüksek olanların 6'ünün (%11,3) AA, 21'sinin (%39,6) AG, 26'si (%49,1) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile kan basıncı değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,370$; $p=0.504$). Kan Basıncı değeri normal olanların 18'i (%25) AA,

34'si (%347,2) GA, 20'unun (%27,8) GG; Kan basıncı değeri yüksek olanların 11'i (%26,8) AA, 15'ünün (%36,6) GA, 15'unun (%36,6) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile kan basıncı değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,347$; $p=0,841$). Kan basıncı değeri normal olanların 33'unun (%44) AA, 28'sinin (%37,3) AG, 14'i (%18,7) GG; Kan basıncı değeri yüksek olanların 22'si (%45,8) AA, 19'si (%39,6) AG, 7'sinin (%14,6) GG olduğu görüldü.

Tablo. 30: HDL –K değerine Göre Gen Dağılımı

		HDL-K		χ^2	P
		Normal	Düşük		
Leptin (+19)AG	AA	16(11,1)	3(14,3)	1,318	0,517
	AG	59(41,7)	6(28,6)		
	GG	68(47,2)	12(57,1)		
Allel Sıklığı	A	92(31,9)	12(28,6)	0,193	0,660
	G	196(68,1)	30(71,4)		
Leptin (2548)GA	AA	29(26,2)	4(22,2)	0,744	0,689
	GA	50(45)	7(38,9)		
	GG	32(28,8)	7(38,9)		
Allel Sıklığı	A	108(48,6)	15(41,7)	0,605	0,437
	G	114(51,4)	21(58,3)		
LEPR Gln223Arg	AA	59(47,2)	9(50)	1,815	0,404
	AG	44(35,2)	8(44,4)		
	GG	22(17,6)	1(5,6)		
Allel Sıklığı	A	162(64,8)	26(72,2)	0,770	0,380
	G	88(35,2)	10(27,8)		

Ki-kare testi kullanıldı.

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile HDL-K değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,318$; $p=0,517$). HDL-K değeri normal olanların 16'si (%11,1) AA, 59'si (%41,7) AG, 68'si (%47,2) GG; HDL-K değeri düşük olanların 3'si (%14,3) AA, 6'sinin (%28,6) AG, 12'ünün (%57,1) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile HDL-K değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=0,744$; $p=0,689$). HDL-K değeri normal olanların 29'ünün (%26,2) AA,

50'i (%45) GA, 32'unun (%28,8) GG; HDL-K değeri düşük olanların 4'unun (%22,2) AA, 7'sinin (%38,9) GA, 7'ünün (%38,9) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile HDL-K değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,815$; $p=0.404$). HDL-K değeri normal olanların 59 si (%47,2) AA, 44'ünün (%35,2) AG, 22'i (%17,6) GG; HDL-K değeri düşük olanların 9'i (%50) AA, 8'unun (%44,4) AG, 1'i (%5,6) GG olduğu görüldü.

Tablo.31: IDF Kriterlerine Göre Nicel Değişiklerin Genel Dağılımı

Tablolar	Gruplar	Frekans(n)	Oran (%)
Metabolik sendrom varlığı	Yok	142	81,6
	Var	32	18,4
	Toplam	174	100,0
Kan basınç değeri	Normal	112	75,2
	Yüksek	36	24,8
	Toplam	148	100,0
Glikoz değeri	Normal	155	90,6
	Yüksek	16	9,4
	Toplam	171	100,0
HDL-K değeri	Normal	124	72,1
	Düşük	48	27,9
	Toplam	172	100,0
Trigliserid değeri	Normal	134	80,4
	Yüksek	33	19,6
	Toplam	167	100,0

Metabolik Sendromu varlığına göre 142'si (%81,6) yok, 32'si (%18,4) dağılım gösterdiği görüldü. Kan basınç değeri değişkenine göre 112'si (%75,2) normal, 36'si (%24,8) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü.

Glikoz değer değişkenine göre 155'i (%90,6) normal, 16'sı (%9,4) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü. HDL-K değer değişkenine göre 124'ü (%72,1) normal, 48'i

(%27,9) düşük olarak dağılım gösterdiği görüldü. Trigliserid değer değişkenine göre 134'i (%80,4) normal, 33'ü (%19,6) yüksek olarak dağılım gösterdiği görüldü.

Tablo.32: IDF-Trigliserid değerine Göre Gen Sıklığı

		TG				P
		Normal		Yüksek		
		n	(%)	n	(%)	
Leptin(+19)AG	AA	16	12,2	3	9,7	$X^2=2,108$ $p=0,349$
	AG	49	37,4	16	51,6	
	GG	66	50,4	12	38,7	
Leptin (2548)GA	AA	27	26,7	6	21,4	$X^2=1,762$ $p=0,414$
	GA	40	39,6	15	53,6	
	GG	34	33,7	7	25,0	
LEPR-Gln223Arg	AA	56	49,1	12	46,2	$X^2=3,856$ $p=0,145$
	AG	44	38,6	7	26,9	
	GG	14	12,3	7	26,9	

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile Trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=2,108$; $p=0.349$). Trigliserid değeri normal olanların 16'sının (%12,2) AA, 49'unun (%37,4) AG, 66'sının (%50,4) GG; Trigliserid değeri yüksek olanların 3'ünün (%9,7) AA, 16'sının (%51,6) AG, 12'si (%38,7) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,762$; $p=0.414$). Trigliserid değeri normal olanların 27'si (%26,7) AA, 40'ının (%39,6) GA, 34'ünün (%33,7) GG; Trigliserid değeri yüksek olanların 6'sının (%21,4) AA, 15'i (%53,6) GA, 7'si (%25,0) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=3,856$; $p=0.145$). Trigliserid değeri normal olanların 56'sının (%49,1) AA, 44'ünün (%38,6) AG, 14'ünün (%12,3) GG; Trigliserid değeri yüksek olanların 12'si (%46,2) AA, 7'si (%26,9) AG, 7'si (%26,9) GG olduğu görüldü.

Tablo.33:IDF -Kan Basıncı Değerine Göre Gen Sıklığı

		Kan Basıncı Değeri				P
		Normal		Yüksek		
		n	(%)	N	(%)	
Leptin(+19)AG	AA	13	12,1	3	8,3	X ² =0,751 p=0,687
	AG	40	37,4	16	44,4	
	GG	54	50,5	17	47,3	
Leptin(2548)GA	AA	21	24,1	8	26,7	X ² =0,137 p=0,934
	GA	37	42,5	13	43,3	
	GG	29	33,4	9	30,0	
LEPR Gln223Arg	AA	39	43,3	17	48,6	X ² =0,372 p=0,830
	AG	36	40,0	12	34,3	
	GG	15	16,7	6	17,1	

Leptin(+19) AG gen polimorfizm ile kan basıncı değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (X²=0,751; p=0.687). Kan Basıncı değeri normal olanların 13'ünün (%12,1) AA, 40'ının (%37,4) AG, 54'ünün (%50,5) GG; Kan basıncı değeri yüksek olanların 3'ünün (%8,3) AA, 16'sının (%44,4) AG, 17'si (%47,3) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile kan basıncı değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (X²=0,137; p=0.934). Kan basıncı değeri normal olanların 21'i (%24,1) AA, 37'si (%42,5) GA, 29'unun (%33,4) GG; Kan basıncı değeri yüksek olanların 8'i (%26,7) AA, 13'ünün (%43,3) GA, 9'unun (%30,0) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile kan basıncı değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (X²=0,372; p=0.830). Kan basıncı değeri normal olanların 39'unun (%43,3) AA, 36'sının (%40,0) AG, 15'i (%16,7) GG; Kan basıncı değeri yüksek olanların 17'si (%48,6) AA, 12'si (%34,3) AG, 6'sının (%17,1) GG olduğu görüldü.

Tablo. 34: IDF-Glikoz değerine Göre Gen Sıklığı

		Glikoz				P
		Normal		Yüksek		
		n	(%)	n	(%)	
Leptin (+19)AG	AA	18	12,0	1	6,7	$X^2=0,417$ $p=0,812$
	AG	59	40,0	6	40,0	
	GG	72	48,0	8	53,3	
Leptin(2548)GA	AA	31	26,3	2	18,2	$X^2=0,411$ $p=0,814$
	GA	52	44,1	5	45,4	
	GG	35	29,6	4	36,4	
LEPR Gln223Arg	AA	60	46,5	7	50,0	$X^2=0,945$ $p=0,624$
	AG	47	36,4	6	42,9	
	GG	22	17,1	1	7,1	

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile glikoz değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,417$; $p=0.812$). Glikoz değeri normal olanların 18'i (%12,0) AA, 60'ının (%40,0) AG, 72'si (%48,0) GG; Glikoz değeri yüksek olanların 1'i (%6,7) AA, 6'sının (%40,0) AG, 8'i (%53,3) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile glikoz değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,411$; $p=0.814$). Glikoz değeri normal olanların 31'i (%25,3) AA, 52'si (%44,1) GA, 35'i (%29,6) GG; glikoz değeri yüksek olanların 2'si (%18,2) AA, 5'i (%45,4) GA, 4'ünün (%36,4) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile glikoz değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,945$; $p=0.624$). Glikoz değeri normal olanların 60'ının (%46,5) AA, 47'i (%36,4) AG, 22'si (%17,1) GG; glikoz değeri yüksek olanların 7'si (%50,0) AA, 6'sının (%42,9) AG, 1'i (%7,1) GG olduğu görüldü.

Tablo.35:IDF-Metabolik Sendrom varlığına Göre Gen Sıklığı

		MS				P
		Yok		Var		
		n	(%)	n	(%)	
Leptin(+19)AG	AA	15	10,9	4	13,8	$X^2=0,856$ $p=0,652$
	AG	53	38,4	13	44,8	
	GG	70	50,7	12	41,4	
Leptin(2548)GA	AA	26	24,1	7	26,9	$X^2=1,034$ $p=0,596$
	GA	46	42,6	13	50,0	
	GG	36	33,3	6	23,1	
LEPR Gln223Arg	AA	58	49,6	10	34,5	$X^2=3,881$ $p=0,144$
	AG	43	36,7	11	37,9	
	GG	16	13,7	8	27,6	

Leptin (+19) AG gen polimorfizm ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,856$; $p=0,652$). Metabolik sendrom olmayanların 15'i (%10,9) AA, 53'ünün (%38,4) AG, 70'i (%50,7) GG; Metabolik sendrom olanların 4'ünün (%13,8) AA, 13'ünün (%44,8) AG, 12'si (%41,4) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,034$; $p=0,596$). Metabolik sendrom olmayanların 26'sinin (%24,1) AA, 46'sinin (%42,6) GA, 36'sinin (%33,3) GG; metabolik sendrom olanların 7'si (%26,9) AA, 13'ünün (%50,0) GA, 6'sinin (%23,1) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=3,881$; $p=0,144$). Metabolik sendrom olmayanların 58'i (%49,6) AA, 43'ünün (%36,7) AG, 16'sinin (%13,7) GG; metabolik sendrom olanların 10'unun (%34,5) AA, 11'i (%37,9) AG, 8'i (%27,6) GG olduğu görüldü.

Tablo. 36:IDF- HDL-K Değerine Göre Gen Sıklığı

		HDL-K				P
		Normal		Düşük		
		n	(%)	n	(%)	
Leptin(+19)AG	AA	12	10,1	7	15,2	$X^2=1,223$ $p=0,542$
	AG	50	42,0	16	34,8	
	GG	57	47,9	23	50,0	
Leptin (2548)GA	AA	23	24,7	10	25,6	$X^2=0,109$ $p=0,947$
	GA	41	44,1	16	41,0	
	GG	29	31,2	13	33,3	
LEPR Gln223Arg	AA	50	49,1	18	42,9	$X^2=1,999$ $p=0,368$
	AG	34	33,3	19	45,2	
	GG	18	17,6	5	11,9	

Leptin(+19) AG gen polimorfizm ile HDL-K değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=1,223$; $p=0.542$). HDL-K değeri normal olanların 12'si (%10,1) AA, 50'si (%42,0) AG, 57'si (%47,9) GG; HDL-K değeri düşük olanların 7'si (%15,2) AA, 16'sının (%34,8) AG, 23'ünün (%50,0) GG olduğu görüldü.

Leptin (2548) GA gen polimorfizm ile HDL-K değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,109$; $p=0.947$). HDL-K değeri normal olanların 23'ünün (%24,7) AA, 41'i (%44,1) GA, 29'unun (%31,2) GG; HDL-K değeri düşük olanların 10'unun (%25,6) AA, 16'sının (%41,0) GA, 13'ünün (%33,3) GG olduğu görüldü.

Leptin Reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile HDL-K değer arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($X^2=1,999$; $p=0.368$). HDL-K değeri normal olanların 50'si (%49,1) AA, 34'ünün (%33,3) AG, 18'i (%17,6) GG; HDL-K değeri düşük olanların 18'i (%42,9) AA, 19'unun (%45,2) AG, 5'i (%11,9) GG olduğu görüldü.

Tablo. 37: IDF Metabolik Sendromu varlığına Göre Dağılım

		MS				P
		Yok		Var		
		n	(%)	N	(%)	
Cinsiyet	Erkek	51	35,9	14	43,8	$X^2=0,685$ p=0,264
	Kız	91	64,1	18	56,2	
Glikoz değeri	Normal	129	92,8	26	81,2	$X^2=4,095$ p=0,053
	Yüksek	10	7,2	6	18,8	
HDL-K değeri	Normal	116	82,9	8	25,0	$X^2=43,337$ p=0,000
	Düşük	24	17,1	24	75,0	
Kan Basınç değeri	Normal	101	85,6	11	35,5	$X^2=33,025$ p=0,000
	Yüksek	17	14,4	20	64,5	
Trigliserid değeri	Normal	121	89,0	14	43,8	$X^2=33,560$ p=0,000
	Yüksek	15	11,0	18	56,2	

Cinsiyet ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=0,685$; p=0.264). Metabolik sendrom olmayanlar 51'i (%35,9) erkek, 91'i (%64,1) kız; metabolik sendrom olanların 14'ünün (%43,8) erkek, 18'i (%56,2) kız olduğu görüldü.

Glikoz değeri ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($X^2=4,095$; p=0.053). metabolik sendrom olmayanlar 129'unun (%92,8) normal glikoz değeri, 10'unun (%7,2) yüksek glikoz değeri görüldü; metabolik sendrom olanların 26'sının (%81,2) normal glikoz değeri, 6'sının (%18,8) yüksek glikoz değeri görüldü.

HDL-K değeri ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($X^2=43,337$; p=0.000). Metabolik sendrom olmayanlar 116'sının (%82,9) normal , 24'ünün (%17,1) düşük; Metabolik sendrom olanların 8'i (%25,0) normal, 24'ünün (%75,0) düşük HDL-K değeri görüldü..

Kan basıncı değeri ile ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulundu. ($X^2=33,025$; p= 0.000). Metabolik sendrom olmayanların 101'i (%85,6)

normal, 17'si (%14,4) yüksek; Metabolik sendrom olanların 11'i (%35,5) normal, 20'si (%64,5) yüksek kan basıncı değeri görüldü.

Trigliserid değeri ile metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki bulundu. ($X^2=33,560$; $p= 0.000$). Metabolik sendrom olmayanların 121'i (%89,0) normal, 15'i (%11,0) yüksek; Metabolik sendrom olanların 14'ünün (%43,8) normal, 18'i (%56,2) yüksek trigliserid değeri görüldü.

Tablo.38: Parametrelerin Metabolik Sendrom Varlığına Göre Ortalamaları

Gruplar	MS Yok (n=142)		MS Var (n=32)		T	P
	Ort	±Ss	Ort	±Ss		
Ağırlık (kg)	64,157	±21,24	75,870	±13,31	-2,985	0,000
Boy(cm)	149,228	±15,40	158,034	±9,08	-3,110	0,000
Yaş(yıl)	11,210	±2,88	13,220	±1,89	-3,759	0,000
VKİ	27,732	±4,59	30,691	±4,24	-3,333	0,001
HDL-K. (mg/dl)	49,166	±11,90	39,109	±12,45	4,275	0,000
Trigliserid(mg/dl)	102,315	±52,07	156,956	±73,15	-4,913	0,000

Araştırmaya katılan hastaların ağırlık ortalamalarının metabolik sendrom varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($t=-2.985$; $p=0,000$). Metabolik sendrom olanların kilosu ($x=75,870$), metabolik sendrom olmayanların kilosundan ($x=64,157$) yüksek bulundu.

Araştırmaya katılan hastaların boy ortalamalarının metabolik sendrom varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($t=-$

3.110; $p=0,000$). Metabolik sendrom olanların boyu ($x=158,034$), metabolik sendrom olmayanların boyundan ($x=149,228$) yüksek bulundu.

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamalarının metabolik sendrom varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu($t=-3.759$; $p=0,000$). Metabolik sendrom olanların yaşı ($x=13,220$), metabolik sendrom olmayanların yaşından ($x=11,210$) yüksek bulundu.

Araştırmaya katılan hastaların VKI ortalamalarının metabolik sendrom varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu($t=-3.333$; $p=0,000$). Metabolik sendrom olanların VKİ değeri ($x=30,691$), metabolik sendrom olmayanların VKI değerinden ($x=27,732$) yüksek bulundu.

Araştırmaya katılan hastaların HDL-K değeri ortalamalarının metabolik sendrom varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu($t=4.275$; $p=0,000$). Metabolik sendrom olanların HDL-K değeri($x=39,109$) .metabolik sendrom olmayanların HDL-K değerinden ($x=49,166$) düşük bulundu

Araştırmaya katılan hastaların trigliserid değeri ortalamalarının metabolik sendrom varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu($t=-4.913$; $p=0,000$). Metabolik sendrom olanların trigliserid değeri ($x=156,956$), metabolik sendrom olmayanların trigliserid değerinden ($x=102,315$) yüksek bulundu.

4.TARTIŞMA

Obezite, enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda ortaya çıkan klinik bir durumdur, ancak son zamanlardaki yapılan araştırmalar genetik bir yönü olduğunu göstermektedir (8).

Gln 223 Arg (veya Q 223 R olarak ta tanımlanan) polimorfizmi ilk 1997 Thompson tarafından rapor edilmiştir, Pima Hindistanlılarda, bu gen ile vücut kitle indeksi arasında bir birliktelik olduğunu doğrulamıştır. Bu birliktelik Brezilya toplumunda da görülmüştür. Ancak Türk ve Japon toplumunda böyle bir birliktelik görülmemiştir (108, 109).

Bender ve ark., kilolu kişiler arasında LepR ile ilgili bir meta-analiz gerçekleştirmiş. LEPR Q223R ile aşırı kilolu insanlar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, bununla birlikte, analiz edilen birkaç çalışma, aşırı kilolu / obezite ile LepR Q223R arasında bir dizi önemli ilişkinin var olduğunu bildirmiştir (110). Bender ve ark tarafından vaka kontrol çalışmaları bildirilmiş olursa da, girişimsel çalışmalar büyük önem taşımaktadır özellikle bir gen polimorfizmi kişinin diyet düzenlemesinin verdiği yanıt üzerinde etkileri belirlenirken, aynı makaleye göre yapılan bir başka araştırmada LEPR Q223R polimorfizmi, 3 yıllık bir diyet ve egzersiz programı sonrasında kilo kaybı ile herhangi bir ilişki gösterilmemiştir (111).

Leptin Reseptör Gln223Arg gen polimorfizmi ile ilgili çocuklarda çok az çalışma vardır. Japonya da, Endo ve ark., Leptin Reseptör Gln223Arg gen polimorfizmi (Ob-R) geni, okul çocuklarında obezite ile ilişkili olup olmadığını

araştırmıştır. Bu çalışmaya göre çocuklarda Obezite ile Leptin Reseptör Gln 223 Arg polimorfizm ile ilişkili görünmemiştir (112), Becer ve ark'nın çalışmasına göre, bu Leptin varyantın (Leptin Reseptör Gln223Arg) bel ve kalça çevresiyle ilişkili bulunmuştur(113). Yapılan çalışmaya göre Heterozigot veya wild homozigot genotip ile karşılaştırıldığında, AA kişilerin belirgin olarak daha yüksek bel ve kalça çevresine sahip oldukları görülmüştür (109, 113).

Yapılan bazı çalışmalara göre plazma glikoz düzeylerinde belirgin farklılıklar bulunmuştur, yalnızca obezler ve kontroller arasında değil aynı zamanda AA ile GG hem obez hem kontrol grubunda önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Bu sonuçların aksine, diğer çalışmalarda, bu üç genotip aralarındaki açlık plazma glikoz düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, bizim yaptığımız çalışmada da bu 3 genotip aralarındaki glikoz, trigliserid, HDL-K ve kan basıncı seviyelerinde bir farklılık görülmedi, bu farklı sonuçlar etnik farklılıklara atfedilebilir(109, 113). Aynı anda Yapılan bazı çalışmalara göre yüksek trigliserid düzeyleri ile polimorfizm arasında bir ilişki bulunmuştur, Bununla birlikte, Leptin Reseptör Gln 223 Arg ile yüksek total kolesterol arasındaki ilişki Japonya'daki tek bir çalışmada gözlemlenmiştir ayrıca Shabana ve ark' nın yaptıkları bir çalışmada diğer çalışmalarını desteklemekle birlikte artmış LDL-K ve düşük HDL-K seviyeleri saptanmıştır(109, 113, 114).

Bizim yaptığımız çalışmada Leptin Reseptör Gln 233 Arg gen polimorfizimin obezite ile bir birliktelik görüldü ancak metabolik sendrom ile bir birliktelik olmadığı saptandı ayrıca bu gen polimorfizim ile hiperglisemi, hipertriglisedemi, hipertansiyon ve düşük HDL-K ile bir ilişki saptanmadı, ayrıca Leptin Reseptör Gln223 Arg gen

polimorfizm için GG olma AA ya göre obezite riskini 0,927 etkilediği görüldü (koruyucu bir rol oynadığı görüldü).

Mammérs ve ark. Leptin (2548) GA gen polimorfizmi ilk tanımlayan kişilerdi, Leptin (2548A) GA polimorfizminin Kilolu kadınlarda vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu saptanmış. Leptin (2548) GA gen polimorfizminin fazla kilolu Avrupalılar da Tunuslularda ilişkili görülmüştür ve Tayvanlı Aborijinlerde aşırı şişmanlık ile bağlantılı olduğu saptanmıştır(115). Aksine, farklı araştırmacılardan farklı Coğrafyalarda, yapılan çalışmalarda Leptin (2548) GA polimorfizm ve VKİ. Arasında bir ilişki olmadığını ortaya çıkarmıştır, Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada, Leptin (2548)GA Polimorfizm'in ve VKİ. arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Becer ve ark'nın yaptıkları çalışmada, Türk çocuklarda Leptin (2548) GA gen polimorfizmi ile VKİ arasında ,herhangi bir ilişki görülmemiştir, dolayısıyla, bu sonuçlar tek başına leptin geni değil; diğer potansiyel faktörlerin etkileri etnisite, yaşam tarzı ve beslenme gibi faktörlerin enerji homeostazini etkilediği düşündürmüştür(116).

Taghi Hassanzadeh ve ark, yaptıkları bir çalışmada, Metabolik sendrom olan ve sağlıklı bireylerde Leptin (2548) GA polimorfizm sıklığının anlamlı farklılık göstermediği ve geniş araştırma yapılması gerektirdiği sonucuna varılmıştır (117, 118) .Leptin (2548) GA polimorfizmi ile ilgili yapılan yeni çalışmalarda obez hastalarda G allel sıklığı artmıştır, ayrıca bu polimorfizimli çocuklar arasındaki farklar (Antropometrik indeksler, glukoz, HDL-K, TG, HOMA-IR ve kan basıncı) anlamlı görülmemiştir(117, 118, 119). Bizim yaptığımız çalışmaya göre obezler arasında G veya A allel sıklığında bir fark saptanmadı, ayrıca basit obez ve metabolik sendrom olan

hastaların Leptin (2548) GA gen sıklığında 3 genotip arasında her hangi bir fark görülmedi.

Le Stunff ve ark Leptin (2548) GA gen polimorfizmini araştırmıştır, çalışmanın sonuçlarına göre metabolik sendromlu ve kontrol grupları arasında genotip dağılımında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Bu polimorfizm ile obezite, VKİ ve yağ kitlesiyle ilişkili veriler tartışmalıdır. Bu farklı sonuçlar, bu polimorfizm ile leptin ve/veya leptin reseptörü genlerinin diğer kısımları arasındaki etkileşimlere bağlı olabileceğini dşndrmştir.(119, 120).

Skibola ve ark nın yaptıkları çalışmada, Tunuslu obez ve normal ağırlıktaki gruplarda Leptin (2548) GA polimorfizmi ile obezite arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Ayrıca, bu çalışmada, hem obez hem de normal ağırlıktaki kişilerde Leptin (2548) GA genotipleri arasındaki VKİ, glukoz, insülin ve plazma lipid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (121).

Bizim yaptığımız çalışmada Leptin (2548) GA polimorfizimin obezite ve metabolik sendrom ile her hangi bir ilişki saptanmadı ayrıca bu genin hipertrigliseridemi, hiperglisemi, düşük HDL-K ve hipertansiyon ile bir birliktelik tespit edilmedi.

Leptin (+19) AG polimorfizmi 1994 yılında leptin keşfedilmesinden bu yana,leptin nin obezite üstünde etkisi olup olmadığı gösteren bir dizi çalışmalar yapılmıştır, v bilindiği üzere leptin düzeyini belirleyen en önemli faktör total yağ kitlesi olduğu grlmştir (122).

İtalyada yapılan çalışmada obez ve kontrol grubunda leptin (+19) A ve G allel dağılımları sıklığında fark bulunmamıştır, hatta obez kişilerde polimorfizmin leptin, glukoz, trigliserid, HDL-K ve kan basıncı düzeyleri üstünde her hangi bir fark yaratmamıştır (122). Bizim çalışmada bu leptin polimorfizm ile obezite ve metabolik sendrom arasında ilişki saptanmadı ayrıca bu 3 genotip ile hiperglisemi, hipertrigliseridemi, Düşük HDL-K ve hipertansiyon arasında her hangi bir anlamlı fark görülmedi.



5.SONUÇ

Uzun zamandır yapılan çalışmalar vücut ağırlığının belirlenmesinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı görülmüştür. Yaptığımız çalışmada leptin (+19) AG, (2548) GA gen polimorfizm ile obezite arasında bir birliktelik olmadığı ancak Leptin reseptör Gln 223 Arg gen polimorfizm ile bir birliktelik görüldü, ayrıca adı geçen tüm genlerin metabolik sendrom ile bir birliktelik olmadığı görülmüştür.



6.KAYNAKLAR

1. Özata M. İnsan obezitesinin genetiği ve Türk obezlerde saptanılan Genetik defektler. Turk J Endocrinol Metab 2003; 2: 005-011.
2. Ghalandari H, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, et al. The association of polymorphisms in leptin/leptin receptor genes and ghrelin/ghrelin receptor genes with overweight/obesity and the related metabolic disturbances. Int J Endocrinol Metab 2015; 13:3
3. Elbaz R, Dawood N, Mostafa H, et al. Leptin gene tetranucleotide repeat polymorphismin obese individuals in Egypt. Int J Health Sc. 2015; 91: 63.
4. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocuklarda Obezite ve İnsülin Direnci Sendromu (Metabolik Sendrom). Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;10: 40-46
5. Önal Z, Adal E. Çocukluk çağında obezite. Okmeydanı Tıp Dergisi 2014;1: 39-44.
6. Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. Turk J Endocrinol Metab 2003;2: 13-21.
7. Zhao Y, Hong N, Liu X, et al. A novel mutation in leptin gene is associated with severe obesity in Chinese individuals. Bio Med Research International 2014.
8. Ergül Ş, Kalkım A, Önemli bir kronik hastalık: çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. TAF Prev Med Bull 2011;2: 223-230.
9. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14
10. Altunkaynak B. Z., Özbek E. Obezite nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi 2006; 13(4): 138-142.
11. World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic, World Health Organization.2000

12. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı 2010-2014.
13. Aygün N. Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi. Okmeydanı Tıp Dergisi 2014;30: 45-49.
14. Chan R, Woo J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. Int. J. Environ. Res. Public Health 2010;7: 765-783.
15. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2015
16. Australian National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in children and adolescents. Canberra, Commonwealth of Australia: Australian National Health and Medical Research Council;2003.
17. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu.2009
18. Görpe U, Metabolik Sendrom. İ Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu İstanbul 1997
19. Balkan F. Metabolik Sendrom. Ankara Med J 2013;13: 85-90
20. Özer S, Sönmezgöz E, Ünüvar Ş. Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ve bileşenlerinin değerlendirilmesi. J Child 2015;15: 10-15.
21. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. The Lancet. 2005;366:1059-1062
22. Alberti K, ZimmetP. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2007; 8: 299-306.

23. Onat A, CeyhanK, Sansoy V, et al. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. Türk Kardiyol Dern Ars. 2001;29: 274-285.
24. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazcıoğlu M, et al. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA– IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 2: 100-106
25. Dağdelen S, YıldırımT, Erbaş T, et al. Metabolik sendrom tanı kriterleri hakkında yaşanan küresel kargaşa: Kılavuzların anlaşılamadığı nokta nedir? Anadolu Kardiyol Derg 2008;8: 149-53
26. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. JPEN. 2015;39: 18-32.
27. Kershaw E, Flier J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab.2004;89: 2548-2556.
28. Aktaş G, ŞitM, Tekçe H, et al. Yeni adipokinler: Leptin, adiponektin ve omentin. Abant Med J 2013;2: 56-62
29. Küçük Kurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. Kocatepe Vet J 2015;8: 75-83
30. Dilsiz A, Zihni M, Aydın T, et al. Leptin ve periodontal hastalıklar. Cumhuriyet Den J 2009; 12: 162-167.
31. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH, et al. . Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Med J 2004;30: 113-118.
32. Wasim, M, AwanFR, Najam SS, et al. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. Biochem Genet.2016;54: 565-572.

33. Comba A, Mert H, Comba B, et al. Leptin ve Metabolik Etkileri. YYU Vet Fakültesi Dergisi, 2014; 25: 87-91
34. AL-Jumaily E. F, Zgaer S. H . A Review: Leptin Structure and Mechanism Actions. Bull. Env. Pharmacol. Life Sci 2014;3: 185-192.
35. Leptin geninin koromozom üzerindeki Yerleşimi(<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/leptin> ([genetics home reference](#)))
36. Leptin geninin ekzon bölgelerinin gösterimi <http://atlasgeneticsoncology.org/gene/GC-LepR.html>
37. Nedvidkova J, Smitka K, Kopský V J, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. Physiol Res. 2005;54: 133-40
38. Schwartz M, Seeley R. J. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. N Engl J Med 1997; 336: 1802-1811.
39. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 1999;36: 575-655.
40. Cha M. C, Jones P. J. Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. Journal of Lipid Research 1998;39: 1655-1660.
41. Chelikani PK, Ambrose JD, Keisle D, et al. Effect of short-term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. Domest Anim Endocrinol. 2004;26: 33-48.
42. Van Aggel Leijssen D, Van Baak M, Tenenbaum R et al. Regulation of average 24 h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23: 151-158.

43. Boden G, Chen X, Mozzoli MG, et al. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *JCEM* 1996;81: 3419-3423.
44. Schoeller D A, Cella L K, Sinha M K, et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest.* 1997;100: 1882–1887
45. Goumenou A. G. I, Matalliotakis M, Kaumantakis G, et al. The role of leptin in fertility. *EJOG* 2003;106: 118-124.
46. Butte N, Hopkinson J, Nicolson A, et al. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 585-589.
47. Farooqi I. S. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19: 359-374.
48. Deniz G, Saygı Ş. Leptin, Nöropeptid Y ve Şişmanlık. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2002; 22: 217-220.
49. Gibbs J, Young RC, Gibbs J, Smith GP, et al. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1973;84: 488-495
50. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW, et al. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002;60: 20-29.
51. Tsiotra PC, Pappa V, Raptis SA, et al. Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's actions. *Metabolism* 2000;49: 1537-1541.
52. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269: 540.
53. Friedman J. M, Halaas J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395:763-770.

54. Blum W. , Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.*1997;82: 2904-2910.
55. Coleman D. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14(3): 141-148.
56. ConsidineRV, Sinha MK, HeimanML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.*1996;334: 292-295.
57. Maffei M, Halaas J, RavussinE, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and of RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1: 1155-1161.
58. McConway MG, Johnson D, KellycConway A, et al. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Annu Clin Biochem.* 2000; 37: 717-723.
59. Lönnqvist F,Arner P, NordforsL, et al. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.*1995;1: 950-953.
60. Banks W, Kastin AJ, Huang W, et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-311.
61. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus, et al. Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997; 273: 644-649.
62. D'adamo M, Buongiorno A, MarocciaE, et al. Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 1998;47: 1625-1629.

63. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, et al. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-377.
64. Zierath JR, Frevert EU, Ryder JW, et al. Evidence against a direct effect of leptin on glucose transport in skeletal muscle and adipocytes. *Diabetes* 1998; 47: 1-4.
65. Houseknecht K, Portocarrero C. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol*.1998;15: 457-475.
66. Wang ZW, Zhou YT, Lee Y, et al. Hyperleptinemia depletes fat from denervated fat tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;260: 653-657.
67. Muoio DM, Dohn GL, Fiedorek FT, et al. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997;46: 1360-1363.
68. Frühbeck G, JebbSA, Prentice AM, et al. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical Physiology* 1998; 18: 399-419.
69. CohenB, Novick D, Rubinstein M, et al. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274: 1185.
70. Muzumdar R, Ma X, Yang X, et al. Physiologic effect of leptin on insulin secretion is mediated mainly through central mechanisms. *FASEB* 2003;17: 1130-1132.
71. MortonNM, EmilssonV, Groot.P, et al. Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *J Mol Endocrinol*1999;22: 173-184.
72. MizunoA, Murakami T, Otani S, et al. Leptin Affects Pancreatic Endocrine Functions through the Sympathetic Nervous System. *Endocrinology* 1998;139: 3863-3870.
73. Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C,et al. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domestic Animal Endocrinology* 2001; 21: 271-295.

74. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr*1999; 88: 51-57.
75. MaffeM, Stoffel M, BaroneM, et al. Absence of mutations in the human Ob gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 1996; 45(5): 679-682.
76. Bartness, T. J, Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *Am J Physiol*. 1998;275: 1399-1411.
77. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ, et al. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nut* 2000; 20: 105-127.
78. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubr CE, et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997;100: 2858.
79. Yildiz S, BlacheD, Celebi F, et al. Effects of Short-Term High Carbohydrate or Fat Intakes on Leptin, Growth Hormone and Luteinizing Hormone Secretions in Prepubertal Fat-Tailed Tuj Lambs. *Reprod Domes Anim* 2003;38: 182-186.
80. Scarpace P. J, Matheny M . Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 275: 259-264.
81. Shimabukuro, M., K. Koyama, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *PNAS*. 1997;94: 4637-4641.
82. Delavaud M, Koyama K, Chen G, et al. Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J of Anim Sci*. 2002; 80: 1317-1328.
83. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996;45: 984-987.
84. Comba A. Farklı koyun ırklarında leptin ve lipid profili düzeylerinin belirlenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van.2014

85. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395: 763-770.
86. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387: 903-907.
87. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33: 259-267.
88. Blanca M. Herrera, Cecilia M. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep.* 2010;10: 498-505
89. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev of Med* 2005;56: 443-458.
90. Semerci C. N. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46: 353-359.
91. Slawik M, Beuschlein F. Genetics and pathophysiology of obesity. *Internist.* 2006; 47:120-129.
92. Mutch D, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLOS Genet* 2006; 2: 188.
93. Clement K, Boutin P, Frogue IP, et al. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 177-187.
94. Rosenbaum M. Leibel R. L. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 1998;101: 525-539.
95. Yang Y, Harmon C. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obesity Reviews* 2003;4: 239-248.
96. Krempler F, Esterbauer H, Weitgasse R, et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes* 2002;51: 3331-3335.

97. Mergen M, Mergen H, Ozata M, et al. Rapid communication: a novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3448-3448.
98. Clement K, Vaisse C, Lahlouet N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
99. Fischer-Posovszk P, Schnurbein J, Moepps B, et al. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2836-2840.
100. Woods SC, Seeley RJ, Porte S D, et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280: 1378-1383.
101. Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 1999; 5: 1066-1070.
102. O'Rahilly, S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes. *Eur J Endocrinol.* 2002;147: 435-441.
103. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000;106: 253-262.
104. Bouchard C. The genetics of human obesity: Recent Progress. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2000;156: 455-462
105. Vaisse C, Clement K, Brand G, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998;20: 113-114.
106. Chung W. K, Leibel R.L. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *TEM* 2005;16: 267-272.

107. Noğay N. H, Köksal G. Çocuklarda Metabolik Sendromun Tedavisinde Beslenme Yönetimi. *J Curr Pediatr.* 2012;9: 92-97
108. Thompson D. B,Ravussin E, Peter H, et al. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 675-679.
109. Shabana N, Hasnain S. Association of the leptin receptor Gln223 Arg polymorphism with lipid profile in obese Pakistani subjects. *Nutrition* 2015; 31: 1136-1140.
110. Bender N, Allemann N, Marek D, et al. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLOS One.* 2011;6: 10-12
111. Rudkowska I, Perusse L. Individualized weight management: What can be learned from nutrigenomics and nutrigenetics? *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2012;108:347–82
112. Endo K, Yanagi H, Hirano C, et al. Association of Trp 64 Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and no association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 443-449
113. Becer E, Mehmetçik G, H Bareke, et al. Association of leptin receptor gene Q223R polymorphism on lipid profiles in comparison study between obese and non-obese subjects. *Gene* 2013;529: 16-20.
114. Takahashi-Yasunu A, Masuzaki H, Miyawaki T, et al. Leptin receptor polymorphism is associated with serum lipid level and impairment of cholesterol lowering effect by simvastatin in Japanese men. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2003;62: 169-175

115. Mammès O, Betoulle D, Aubert R, et al. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann of Hum Genet* 2000;64: 391–394
116. Becer E., Kızıllkanat M., Tınazlı M, et al. Association between leptin G-2548A gene polymorphism, plasma leptin levels and lipid profiles in Turkish Cypriot obese subjects/Kıbrıslı Türk obez kişilerde leptin G-2548A gen polimorfizmi ile plazma leptin seviyeleri ve lipid profili arasındaki ilişki. *Turk J Bioch* 2016;41: 1-7.
117. Hassanzadeh T, Maleki M, Saidijam MT, et al. Association between leptin gene G-2548 A polymorphism with metabolic syndrome. *J Res Med Sci.*2013;18: 668.
118. Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, et al. A polymorphism in the leptin promoter region (2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res* 2002;34: 355-359.
119. Le Stunff C, Le Bihan C, Schork N.J, et al. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes* 2000;49: 2196-2200.
120. Fantuzzi C, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *JLB* 2000; 68: 437-446.
121. Skibola C. F, Holly E. A, Forres M.S, C. F, et al. Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13: 779-786.
122. Lucantoni R, Ponti E, Bereselli M. E, et al. The A19G polymorphism in the 5' untranslated region of the human obese gene does not affect leptin levels in severely obese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3589-3591.

