



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

FAZLA KİLOLU VE OBEZ ÇOCUKLARDA FTO GEN POLİMORFİZMLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve KÖKSAL

Samsun
Haziran-2019



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

FAZLA KİLOLU VE OBEZ ÇOCUKLARDA FTO GEN POLİMORFİZMLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve KÖKSAL

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

Samsun
Haziran-2019

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Merve KÖKSAL tarafından Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT Danışmanlığında hazırlanan “Fazla kilolu ve obez çocuklarda FTO gen polimorfizmlerinin insülin direnci ile ilişkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 12/07/2019 tarihinde yapılan sınav ile Beslenme Bilimleri Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Aslı UÇAR, Ankara Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

... / ... /

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden oldukça yararlandığım; hoşgörüsü, anlayışı ve içtenliği ile danışmandan öte bir arkadaş gibi olan, bu çalışmada araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve yazımına kadar geçen süreçte bana her türlü desteği ve yardımı sağlayan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SÖĞÜT'e,

Yüksek lisans eğitimime değerli katkılarından dolayı bölüm hocalarımız Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Alper TOKAY'a,

Çalışmamın laboratuvar aşamasında her türlü yardımı ve desteği sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Kemal BİLGİN'e,

Lisans eğitimimden bu yana her konuda desteğini hiç esirgemeyen, yüksek lisans eğitimine başlamak konusunda beni teşvik eden, bilimselliği ile yoluma ışık tutan Doç. Dr. Aydan ERCAN'a,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. M. Emel ALPHAN'a,

Tüm bu süreç boyunca her ihtiyacımdayan yanımda olan ve yardımlarını eksik etmeyen değerli meslektaşlarım Şenay MANGIR ve Caner ÖZYILDIRIM'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca çok büyük destekleri için çalışma arkadaşlarım Cansu ÇAM ve Büşra ÖĞÜN'e,

Sabrını ve desteğini hiç eksik etmeyen aileme ve çalışmama katkısı olan bütün arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, PYO.SBF.1904.18.009 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

FAZLA KİLOLU VE OBEZ ÇOCUKLARDA FTO GEN POLİMORFİZMLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Fazla kilolu ve obez çocuklarda FTO gen polimorfizmlerinin incelenmesi; insülin direnci, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya fazla kilolu ve obezite tanısı almış olan, 6-12 yaş grubu, 83 çocuk dahil edildi. Antropometrik ölçümler yapıldıktan sonra, gönüllü olarak kabul eden her katılımcıdan DNA eldesi amacıyla periferik venöz kan alınarak, -20 °C'de saklandı. DNA izolasyonu, hazır kitler kullanılarak gerçekleştirildi. FTO geni rs9939609 ve rs17817449 polimorfizmlerinin belirlenmesi amacıyla PCR-RFLP yöntemi kullanıldı. PCR-RFLP yönteminde ScaI ve AlwNI restriksiyon enzimlerinden faydalanılarak, elde edilen sonuçların insülin direnci ile ilişkileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan çocukların %57,8'i kız, %42,2'si erkektir. Beden kütle indeksi persentil değerlerine göre %4,8'inin fazla kilolu, %95,2'sinin obez olduğu saptanmıştır. Homa-IR değerlerine göre %62,7'sinin insülin direnci olduğu, %37,3'ünün de insülin direnci olmadığı tespit edilmiştir. Katılımcıların % 75,9'unun FTO geni rs9939609 ve %92,8'inin FTO geni rs17817449 polimorfizmine sahip olduğu belirlenmiştir. rs9939609 polimorfizmi ($p<0,01$), polimorfizme ait olan A alleli ($p<0,01$) ve AA genotipi ($p<0,001$); rs17817449 polimorfizmi ($p<0,05$), polimorfizme ait G alleli ($p<0,05$), T alleli ($p<0,01$), TT genotipi ($p<0,01$), TG genotipi ($p<0,01$), GG genotipi ($p<0,01$) ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada FTO geni rs9939609 ve rs17817449 polimorfizmlerinin insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: FTO geni; İnsülin direnci; Obezite; rs17817449; rs9939609

Merve KÖKSAL, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran - 2019

ABSTRACT

ASSOCIATION OF FTO GENE POLYMORPHISMS WITH INSULIN RESISTANCE IN OVERWEIGHT AND OBESE CHILDREN

Aim: The aim of this study was to investigate the FTO gene polymorphisms in overweight and obese children to determine the relationship between insulin resistance, biochemical parameters and anthropometric measurements.

Material and Method: The study included 83 children aged 6-12 years who were overweight and obesity diagnosed. After anthropometric measurements, peripheral venous blood was collected from each participant who volunteered to collect DNA and stored at -20 °C. DNA isolation was performed using ready-made kits. PCR-RFLP method was used for the determination of rs9939609 and rs17817449 polymorphisms for FTO gene. ScaI and AlwNI restriction enzymes were used in PCR-RFLP method. The relationship between FTO gene polymorphisms and insulin resistance was evaluated.

Results: 57.8% of the children were girls and 42.2% were boys. According to the percentile values of body mass index, 4.8% were overweight and 95.2% were obese. According to Homa-IR values, 62.7% had insulin resistance and 37.3% had no insulin resistance. It was determined that 75.9% of the participants had the FTO gene rs9939609 and 92.8% of the FTO gene had rs17817449 polymorphism. There was a significant relationship between insulin resistance with rs9939609 polymorphism ($p < 0.01$) and A allele ($p < 0.01$) and AA genotype ($p < 0.001$); rs17817449 polymorphism ($p < 0.05$), G allele ($p < 0.05$), T allele ($p < 0.01$), TT genotype ($p < 0.01$), TG genotype ($p < 0.01$), GG genotype ($p < 0.01$).

Conclusion: In this study, rs9939609 and rs17817449 polymorphisms of FTO gene were found to be associated with insulin resistance and obesity.

Keywords: FTO gene; Insulin resistance; Obesity; rs17817449; rs9939609

Merve KÖKSAL, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, June - 2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AST	: Aspartat aminotransferaz
BDNF	: Beyin kaynaklı nötrofik faktör
BKİ	: Beden kütle indeksi
COSI-TUR	: Türkiye çocukluk çağı şişmanlık araştırması
CPE	: Karboksipeptidaz
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
FTO	: Fat mass and obesity associated protein–Yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen
GWAS	: Genom wide association study – Genom boyu ilişkilendirme çalışması
GxÇ	: Gen çevre etkileşimi
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HOMA-IR	: Homeostatik model değerlendirmesi
Kb	: Kilobaz
KSR2	: Kinase suppressor of Ras2
LAP	: Lipid accumulation product - lipid birikim ürünü
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LEP	: Leptin
LEPR	: Leptin reseptör
MC4R	: Melanokortin 4 reseptör
NAFLD	: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NTRK2	: Nötrofik tirozin kinaz reseptörü tip 2
PCR	: Polymerase chain reaction
PCSK1	: Proconvertase 1
PKOS	: Polikistik over sendromu
POMC	: Proopiomelanokortin
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

- QUICKI** : Quantitative insulin sensitivity check index - Kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi,
- RFLP** : Restriction fragment length polymorphism – Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi
- SH2B1** : SH2B adaptör protein 1
- SIM1** : Single-minded Drosophila Homologue-1
- SNP** : Single nucleotide polymorphism - Tek nükleotid polimorfizmi
- T2DM** : Tip 2 diabetes mellitus
- TBSA** : Türkiye beslenme ve sağlık araştırması
- TG** : Trigliserid
- TOÇBİ** : Türkiye’de okul çağı çocuklarında büyümenin izlenmesi çalışması
- TSH** : Tiroid stimule edici hormon
- TUB** : Tubby, homologue of mouse

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
1- GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağı Obezitesi	3
2.1.1. Çocukluk Çağı Obezitesinin Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Çocukluk Çağı Obezitesinin Sınıflandırması	4
2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları	5
2.1.4. Obezitede Risk Faktörleri	5
2.2. İnsülin Direnci	11
2.3. Yağ Kütlesi ve Obezite İlişkili Gen (FTO).....	12
2.3.1. Genin Keşfedilmesi	12
2.3.2. Genin Fizyolojik Özellikleri ve Hastalıklarla İlişkisi.....	12
3. MATERYAL VE METOT.....	17
3.1. Materyal	17
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....	17
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	17
3.2. Metot.....	18
3.2.1. Örneklem Seçimi ve Numunelerin Toplanması	18
3.2.2. İnsülin Direnci ve Biyokimyasal Veriler.....	19
3.2.3. DNA İzolasyonu ve Genomik DNA Eldesi	20
3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu - PZR (Polymerase Chain Reaction-PCR)	21

3.2.5. FTO Geni rs9939609 Polimorfizminin Belirlenmesi	22
3.2.6. FTO Geni rs17817449 Polimorfizminin Belirlenmesi	22
3.2.7. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) – Retsriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi Analizi Allellerin Belirlenmesi	23
3.2.8. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
4. 1. Katılımcılara Ait Genel Bulgular	25
4. 2. FTO Geni rs9939609 Polimorfizmi ve BKİ İlişkisi.....	29
4. 3. FTO Geni rs17817449 Polimorfizmi ve BKİ İlişkisi.....	29
4. 4. FTO Geni rs9939609 Polimorfizmi ile İnsülin Direnci İlişkisi	30
4. 5. FTO Geni rs17817449 Polimorfizmi ile İnsülin Direnci İlişkisi	31
4. 6. FTO Geni rs9939609 ve rs17817449 Polimorfizmleri ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	48
EKLER	60
ÖZGEÇMİŞ	63

1. GİRİŞ

İnsidansı ve prevalansı tüm dünyada giderek artan obezite, önemli bir toplum sağlığı sorunudur (Çatlı ve Büyükgebiz, 2015). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi “vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal düzeyde yağ birikmesi” şeklinde tanımlanmıştır (WHO, 2018a). Fazla kilo ve obezite Dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer alırken her sene en az 2,8 milyon insanın obeziteden hayatını kaybettiği bildirilmektedir. 1980’den beri obezite sıklığının yaklaşık iki kat kadar arttığı belirtilmektedir (WHO, 2018b). Obezite tüm yaş gruplarında bulunmakla birlikte, günümüzde çocukluk döneminde artış göstermektedir. Çocukluk döneminde görülen obezite erişkin çağda diyabet, hipertansiyon, kalp-damar hastalıkları, hiperlipidemi, kas ve eklem problemleri ve psikolojik sorunlara yol açma ihtimali açısından önemlidir (Llewellyn, 2016).

Obezite genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi ile oluşan karmaşık bir patolojidir (Zhao ve Grant, 2011). Çocuğun aşırı miktarda ve yanlış beslenmesi, fiziksel aktivitenin az olması, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen zamanın artması çevresel faktörlere örnek olarak ele alınabilir. Ayrıca tüm bunlara ek olarak çocuklarda yeme-içme alışkanlığının sosyal bir davranış olduğu düşünülürse, özellikle ebeveyn beslenme şekli, öğün düzeni ve günlük aktivite şekli de çocuğun yaşam şeklini, dolayısıyla obezite görülme durumunu etkilemektedir (Ökdemir ve Esen, 2018). Bütün bunların dışında obezite etiyolojisinde genetik yatkınlık da önemli bir yer tutar. Hebebrand ve ark, (2013) ikizler ve aileleri ile yürüttükleri çalışmalarında, genetik değişkenlerin Beden Kütle İndeksini (BKİ), % 40-70 aralığında etkilediğini belirtmişlerdir. Yine yapılan çalışmaların sonuçları yağ kütlesi ve obezite ilişkili (FTO) genin obezite gelişiminde büyük rol oynadığını düşündürmüştür (Frayling ve ark., 2007; Dina ve ark., 2007; Scuteri ve ark., 2007; Fischer ve ark., 2009; Larder ve ark., 2011; Yang ve ark., 2012; Locke ve ark., 2015; Younus ve ark., 2017). FTO geni 16. kromozomda bulunan, 400 kilobazdan (kb) büyük, 8 intron ve 9 ekzona sahip geniş bir gen olarak tanımlanmıştır. Bu gene ait tek nükleotit polimorfizmleri (SNP) birinci ve en geniş intronik bölgesinde bulunmuştur (Loos ve Yeo, 2014). Frayling ve ark, 2007 yılında Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ile yaptıkları GWAS’larda (Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları) FTO geninin birinci intronik bölgesinde bulunan bazı SNP’lerin BKİ ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Asya, Avrupa, ve Afrikalı kişilerle

yapılan çalışmalar da geninin birinci intronik bölgesinde yer alan SNP'lerin yüksek vücut ağırlığı, bel/kalça çevresi oranı gibi obeziteye ilişkin özelliklerle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (İnanç, 2014). rs9939609 polimorfizmine ait olan Allel A ve rs17817449 polimorfizmine ait olan Allel G; FTO polimorfizmlerinin obezite fenotipi ile olan ilişkisi bakımından birçok genom çalışmasında incelenmiş en önemli allelerdir (Lopez– Bermejo ve ark., 2008; J. Zermeno–Rivera ve ark., 2014; Younus ve ark., 2017; Abdelmajed ve ark., 2017).

İnsülin direnci ise; karaciğer, yağ doku, ve iskelet kası gibi başlıca dokularda insülinin azalan etkisine bağlı bir şekilde, glukozun hücre içerisine alımının azalması olarak tanımlanmaktadır (Marther ve ark., 2013). İnsülin direnci olan kişilerde insülinin etkisi, normal glukoz toleransı gösteren ve ailesel diyabet geçmişi olmayan bireylere kıyasla azalmıştır. İnsülin direncinin ortaya çıkması durumunda; kan dolaşımında insülinin normal düzeyde olmasına rağmen, insülin etkisinin azalmasıyla karaciğer, kas ve yağ doku insüline uygun cevabı vermek konusunda yetersiz kalır ve pankreas ise artmış olan kan glukozunu dengelemek için insülin salınımını artırır (Petersen ve Shulman, 2002). İnsülin direnci; hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile yüksek bir ilişkiye sahiptir. Genetik faktörler, abdominal obezite, hızlı postnatal ağırlık artışı, düşük doğum ağırlığı ve diğer faktörlerle beraber insülin direncinin nedenleri olarak düşünülürler (Hatipoğlu ve Kurtoğlu, 2015).

Bu bilgiler ışığında, yapılan literatür taramasında güncel bir konu olarak yurt dışında sıklıkla çalışılmakta olduğu gözlenmiştir. Fakat ülkemizde, özellikle çocuk yaş grubunda insülin direnci ile obezite ve FTO gen polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum çalışmanın özgün değerini oluşturacaktır. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı 6-12 yaş aralığında olan fazla kilolu ve obez çocuklarda FTO gen polimorfizmlerinin incelenmesi; insülin direnci, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerle ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Obezitesi

Obezite kelime kökeni olarak, Latince ‘obezus’ kelimesinden türemiştir. Şişman kelimesinin karşılığı olarak kullanılan ‘obezus’, iyi beslenmiş manasına gelmektedir. Obezite enerji metabolizmasında oluşan kronik bir sorundur. DSÖ’nün tanımına göre; fazla kiloluluk ve obezite, anormal veya aşırı yağ birikimi olarak bildirilmiştir (WHO, 2018b). Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan obezite, DSÖ tarafından en riskli on hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (WHO, 2018b).

Çocukluk çağında obez olanların yetişkinlik döneminde de obezite açısından risk taşıdığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalar obez çocukların erişkin yaşa ulaştıklarında üçte bir oranında obez olduklarını göstermiştir. Bu oran obez adölesanlarda %80’e çıkmaktadır. Ayrıca, yetişkinlik döneminde ortaya çıkan obezitenin %30’unun başlangıcı çocukluk dönemlerine dayanmaktadır (Tanrıverdi, 2018).

Fazla kiloluluk ve obezite Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon ve ölüme kadar varan sonuçlara yol açtığı için 2013-2020 yılları döneminde obeziteyi engellemek ve kontrol altında tutmak için DSÖ tarafından küresel strateji planı hazırlanmıştır (WHO, 2014) Ülkemizde ise Haziran 2012 tarihinden itibaren “Türkiye Obezite İle Mücadele ve Kontrol Programı” yürütülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, (2010-2014).

2.1.1. Çocukluk Çağı Obezitesinin Epidemiyolojisi

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye, sosyoekonomik duruma göre değişmekle beraber son yıllarda dünya çapında giderek artmaktadır. Uluslararası Obezite Komisyonu’nun 2003 yılı raporunda dünya genelinde 5-17 yaş arası 10 çocuktan birinin fazla kilolu ya da obez olduğu belirtilmiştir (Maffeis, 2000; WHO; 2018b).

DSÖ raporlarına göre 1980’den itibaren obez sayısının ikiye katlandığı, beş yaşın altındaki 42 milyon çocuğun 2013 yılında fazla kilolu veya obez olduğu, 2014’te 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu olduğu ve bu kişilerin de 600 milyonunun obez olduğu belirlenmiştir (Grundy ve ark., 2005). Yine DSÖ raporlarında, 2016’da 5-19 yaş grubu çocuk ve adölesanların %18’inin fazla kilolu ya da obez olduğu saptanmıştır (WHO, 2018b).

Amerika 2013-2014 Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması verilerine göre, 2-19 yaş arası çocuklarda fazla kiloluluk oranı %16.2, obezite oranı %17.2 olarak bildirilmiştir (Cheryl ve ark., 2016).

Avrupa ülkelerinde çocukluk döneminde fazla kiloluluk ve obezite sıklığının 2000'li yılların başında %6 ile %36 arasında değiştiği, bazı Avrupa ülkelerinde ise ağırlığın her sene %1'e yakın bir oranda arttığı belirlenmiştir. 2002-2010 yıllarında yapılan çalışmalarda, Avrupa ülkelerinin bir çoğunda çocukluk çağı obezitesi prevalansında artış olduğu; yalnızca İspanya, İngiltere ve Fransa'da azalma olduğu kaydedilmiştir (Ahluwalia ve ark., 2015).

Ülkemizde 2009 yılında yapılmış olan Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) araştırmasında, 6-10 yaş grubundaki çocukların %14,3'ü fazla kilolu, %6,5'i de obez olarak saptanmış olup, çocuklarda yaş arttıkça obezitenin de arttığı belirlenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda (TBSA) 0-5 yaş dönemindeki çocukların %17,9'u fazla kilolu, %8,5'i obez olarak belirlenmiş olup, erkek çocuklar arasında obezitenin yaygın olduğu bildirilmiştir. 6-18 yaş grubu çocukların %14,3'ünün fazla kilolu ve %8,2'sinin obez olduğu belirlenmiştir (Alpcan ve Durmaz, 2015).

2013 yılında 21 Avrupa ülkesinde DSÖ'nün öncülüğünde yapılmış olan Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Araştırması'na ülkemiz de katılmış olup; 7-8 yaş çocukların fazla kilolu ve obez olma oranları sırasıyla %14,2 ve %8,3 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, ülkemizdeki her beş çocuktan birinin ağırlık artışına bağlı ortaya çıkan hastalıklar yönünden risk grubunda olduğu ve kentlerde bu riskin daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014) . Yine T.C. Sağlık Bakanlığı (2017) tarafından yürütülen, COSI araştırmasında ise ilkökul 2. sınıf öğrencilerinde % 9,9 oranında obezite ve % 14,6 oranında fazla kiloluluk durumunun olduğu belirlenmiştir.

2.1.2. Çocukluk Çağı Obezitesinin Sınıflandırması

Çocuklarda vücut bileşimi, çocuğun zamanla gelişimine bağlı olarak değişmekte olduğu için; çocukların vücut ağırlığı yetişkinlerden farklı bir şekilde değerlendirilmektedir (Hruby ve Hu, 2015). Persentil eğrileri, rölatif ağırlık, Z-skoru, BKİ gibi farklı yöntemler çocuklarda ağırlığın değerlendirilmesinde ön plana çıkmaktadır. Ancak BKİ tüm bu yöntemlerin içinde, boya göre ağırlığı yaşa ve cinsiyete

göre inceleyen ve dünya genelinde en yaygın kullanılan tarama testidir. BKİ hesaplanmasında ağırlık (kg) / boy (m²) formülü kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır. Ortaya çıkan sonuçlar, percentil eğrileri ya da değerleri ile karşılaştırılır ve buna göre 85-95. percentiller arası fazla kilolu, 95. percentil üstü ise obez olarak belirlenmektedir (Tablo 1) (Öncü, 2009; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018).

Her toplumun kendi BKİ percentil değerlerini kullanması gerekmektedir. Çünkü bir toplumda belli bir percentile denk gelen değerler başka bir toplumda farklı bir değere denk gelebilmektedir (Wagner ve Heyward, 2000). Türk çocukları için de bu referans değerleri belirlenmiştir (Neyzi ve ark., 2008).

Tablo 1. Çocuklarda BKİ percentilleri ile vücut ağırlığının değerlendirilmesi

Sınıflandırma	Percentil
Zayıf	< 5 percentil
Normal	5 - 85 percentil
Fazla Kilolu	85 - 95 percentil
Obezite	≥ 95 percentil

2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları

Çocukluk çağında görülen obezite metabolik bozukluklara yol açmaktadır. En sık görülen komplikasyonlar arasında T2DM, nonalkolik hepatosteatoz, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar bulunmaktadır (Maggio ve ark., 2014).

2.1.4. Obezitede Risk Faktörleri

Bireysel yağlanma; genetik faktörler ile iştah ve besin alımı durumu, fiziksel aktivite ve enerji harcaması arasındaki karmaşık bir etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır (Kliegman ve ark., 2016).

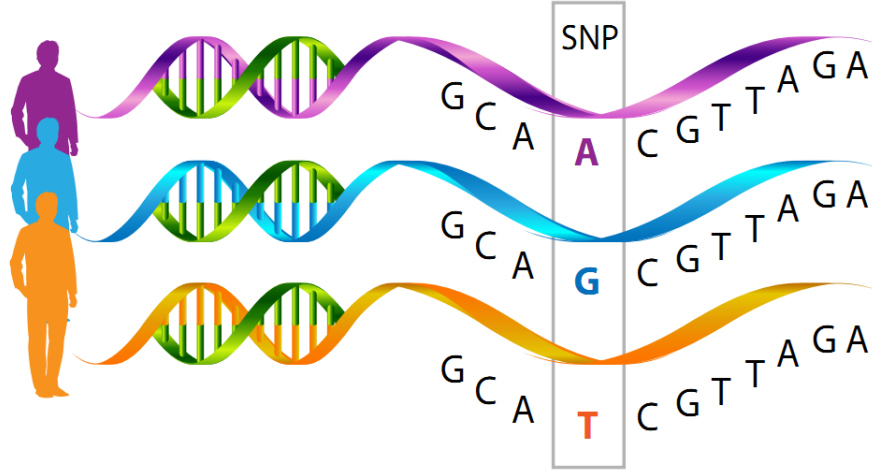
Genetik Faktörler

Kalıtsal özellikler çocuklarda şişmanlık gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır ve % 70'e varan bir oran ile çocukluk döneminde yetişkinlerden daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Obezojenik çevre, ağırlık artışında öncü bir neden olmamakla birlikte tetikleyici bir unsurdur. Bireyin obez olmasında; yağ artışına karşılık genetik bir duyarlılıktır esastır. Dolayısıyla çevresel faktörler, obeziteye

programlanmış olan bireylerde fenotipik durumu desteklemektedir (Marginean ve ark., 2018).

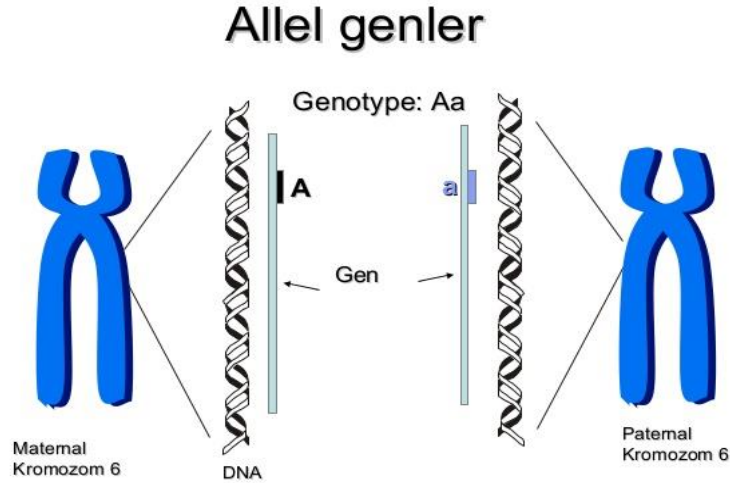
Yapılmış olan ikiz ve aile çalışmaları genetik değişkenlerin BKİ üzerindeki etkisinin % 40-70 arasında olduğunu belirlemiştir (Hebebrand ve ark., 2013). Anne ve baba obez değilse % 7, yalnızca biri obez ise % 40, her ikisi de obez ise, çocuklarının obez olma ihtimalinin % 80 olduğu bildirilmiştir (Öncü, 2009).

Kronik hastalıklar ve obeziteyi etkileyen genlerin belirlenmesi için “aday gen ilişkilendirme çalışmaları” ve “ GWAS’lar” yapılmaktadır (Schork, 1997). Enerji dengesindeki etkileri nedeniyle aday genlerin obezite açısından bir role sahip oldukları düşünülmektedir (Semerci, 2004). Son yıllarda yapılan büyük çaplı araştırmalar ve/veya GWAS’lar; Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve T2DM, crohn hastalığı, bazı kanser türleri, romatoid artirit, kalp-damar hastalıkları, hiperlipidemi ve multiple skleroz gibi birçok hastalık ve sağlık problemlerinin genetik nedenlerine ışık tutmuştur. Mendel yasalarına göre kalıtılarak, bir patolojiye katkıda bulunmayan ve toplumda %1’den daha sık ortaya çıkan; DNA dizisindeki nükleotid değişimleri polimorfizm olarak tanımlanmaktadır (Türk Hematoloji Derneği, 2013). Yunanca “poly” ve “morphos” kelimeleri ile meydana gelmekte olup “çeşitli form” anlamını taşımaktadır (Bozkaya, 2009). Aynı genin fonksiyonunda değişime yol açmaksızın meydana gelen DNA dizi değişiklikleri sonucu polimorfizmler meydana gelmektedir. Genetik bir varyasyonun polimorfizm olarak adlandırılabilmesi için popülasyonda görülme sıklığının en az %1 oranında olması gerekmektedir. Mutasyon ise bu varyasyonlardan farklı olarak gen ya da kromozomda oluşan kalıcı, kalıtılabilir sonuçlara yol açan yapısal ya da sayısal değişikliklerdir. Mutasyonlar polimorfizmlere göre çok daha nadir (<%1) ortaya çıkmakta olup, ikisini birbirinden ayıran da görülme sıklığındaki bu farktır (Bozkaya, 2009). DNA dizisinde tek bir nükleotidde (adenin, guanin, sitozin veya timin) meydana gelen değişiklikler SNP olarak adlandırılmaktadır. Örneğin; GAGCTGA dizisinin GAGCCGA dizisine dönüşmesi SNP'lere örnek olarak gösterilebilir (Şekil 1). Bu örnekten yola çıkılarak; bazı kişilerin kromozomlarının belirli bölgelerinde G bazı bulunurken bazılarında S bazı bulunmaktadır. Bu yapılardan herhangi birine “allel” adı verilmektedir (Türk Hematoloji Derneği, 2013).



Şekil 1. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'lerin) şematik gösterimi (Lonetti ve ark., 2016)

Organizmalarda allel çiftleri/setleri bulunmakta ve bunlar da “genotip” olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2). SNP'ler insan genom yapısında en sık karşılaşılan genetik varyasyonlardır (Türk Hematoloji Derneği, 2013). FTO geninin 1. intronunda (protein sentezlemeyen bölgesinde) ortaya çıkan SNP; son zamanlarda sıklıkla araştırılan SNP'lerden biri olup; obezite ve bazı diğer hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Loos ve Bouchard, 2008).



Şekil 2. Allel ve genotipin şematik gösterimi (Wood, 2011)

Genom kapsamlı ilişkilendirme çalışmalarına göre; 16. kromozomda bulunan yağ kütlesi ve obezite ilişkili genin (FTO) ortaya çıkışının ardından günümüze dek 12 kromozom üzerinde 200'den fazla aday gen saptanmıştır (Farooqi ve O'Rahilly, 2006; Hu, 2008). Genler obeziteye üç şekilde etki etmektedirler:

1. Lipid metabolizması ve enerji harcamasının düzenlenmesi,
2. Besin tüketiminin santral sinir sistemi tarafından kontrol edilmesi,
3. Obezitenin tetiklediği insülin direnci gelişimine ve yağ deposunun artışına katkıda bulunabilen glikoz metabolizması ve insülin etkisi (Semerci, 2004)

Obezite genetik açıdan; monogenik obezite, sendromik obezite ve poligenik obezite olarak üç alt grupta incelenmektedir (Herrera ve Lindgren, 2010; Thaker, 2017).

Monogenik Obezite

Monogenik obezite, tek bir gen mutasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Her birinin leptin-melanokortin yolağına aracılık ettiği, enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan genlerde meydana gelen defektler monogenik obeziteye neden olmaktadır (Koves ve Roth, 2018; Rohde ve ark., 2019). İnsanlarda monogenik obeziteye neden olduğu tanımlanmış olan bazı genler Tablo 2'de açıklanmıştır (Thaker, 2017).

Tablo 2: Monogenik obeziteye neden olduğu tanımlanmış olan bazı genler

Gen	Miras Şekli	Kromozomal Pozisyon
Leptin (LEP)	Otozomal resesif	7q32.1
Leptin reseptör (LEPR)	Otozomal resesif	1p31.2
Proopiomelanokortin (POMC)	Otozomal resesif	2p23.2
Melanokortin 4 reseptör (MC4R)	Otozomal dominant / otozomal resesif	18q21.32
Single-minded Drosophila Homologue-1 (SIM1)	Otozomal dominant	6q16.3
Nötrofik Tirozin Kinaz Reseptörü Tip 2 (NTRK2)	Otozomal dominant	9q21.33
Kinase suppressor of Ras2 (KSR2)	Otozomal dominant	12q24.22-q24.23
Karboksipeptidaz (CPE)	Otozomal dominant	4q32.3
Proconvertase 1 (PCSK1)	Otozomal resesif	5q15
Beyin kaynaklı nötrofik faktör (BDNF)	Otozomal dominant	11p14.1
SH2B adaptör proteini (SH2B1)	Otozomal dominant	16p11.2
Tubby, Homogoue of Mouse (TUB)	Otozomal resesif	11p15.4

Sendromik Obezite: Sendromik obezite genellikle erken başlangıçlı şiddetli obeziteye ek olarak nörogelişimsel anormallikler ve diğer organ / sistem malformasyonları gibi fenotiplerle de ilişkilidir. Sendromik obezitenin en sık karşılaşılan şekilleri Bardet Biedl ve Prader Willi sendromudur (Thaker, 2017).

Bardet Biedl sendromu; erken gelişimli obezite, retina distrofisi, böbrek fonksiyon bozukluğu, post aksiyal polidaktili, hipogonadizm ve öğrenme güçlüğü ile karakterize nadir otozomal resesif bir siliyopatidir (Forsythe ve Beales, 2012).

Prader Willi sendromu dünyada en sık görülen sendromik obezite nedeni olup (15000-25000 doğumda bir); obezite, zeka geriliği, hiperfaji, ve zeka geriliği ile karakterizedir (Mutch and Clement, 2006).

Angelman sendromu, alström sendromu, MEHMO sendromu, carpenter sendromu, Frajil X sendromu, Fanconi-Bickel sendromu, Wilson-Turner sendromu, Borjeson-Forsmann-Lehmann sendromu ve Clark-Baraister sendromu da diğer sendromik obezite türlerindedir (İnanç, 2014; Rohde ve ark., 2019).

Yaygın (Multi Faktöriyel) veya Poligenik Obezite

Obezite gibi küresel bir salgının tek gen bozukluklarından kaynaklanmadığı, gerçekte karmaşık temelleri olduğu anlaşılmıştır (Fonseca ve ark., 2017). Ağırlık artışını destekleyici bir ortamda etkileri artan çok sayıda genin kümülatif katkısı sonucu meydana gelen obezite yaygın (çok faktörlü) veya poligenik obezite olarak adlandırılmaktadır (Thaker, 2017). Obezite ile bu genlerin ilişkisi GWAS, aday gen dizilimi ve bağlantı analizi gibi yaklaşımlarla incelenmiştir (Fonseca ve ark., 2017). GWAS'ın ortaya çıkışı, büyük örneklerde yaygın obezite ile ilişkili 100'den fazla bağımsız lokusun tanımlanmasını mümkün kılarak, BKİ'deki varyasyonların neredeyse %21'inin ortak genetik varyantlarla açıklanabileceğini ortaya koymuştur. Şaşırtıcı bir şekilde GWAS, monogenik ve poligenik obezite formlarında (POMC, LEPR, BDNF, MC4R) bulunan hemen hemen bütün genlerin, poligenik obezite ile ortak varyantlarının olduğunu göstermiştir. Bu genlerden FTO, 20'den fazla bağımsız çalışmada tanımlanarak, yaygın obezite formları için güvenilir ve iyi tespit edilmiş bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Obezite üzerinde etkisi en büyük gen olan FTO, diyabet ve polikistik over sendromu (PKOS) gibi hastalıklar için de güçlü bir genetik duyarlılık odağı olarak kabul edilmektedir (Liu, 2017; Vettori ve ark., 2019). GWAS sonuçlarına göre, obezite ilişkili yüzlerce lokusun tanımlanmış olmasına rağmen, BKİ

varyansları yalnızca %5 oranında açıklanmıştır. Dolayısıyla, geri kalan varyansların açıklanmasının zor olduğu görülmektedir ve gelecekte bu alanda yapılacak araştırmaların odak noktası olacaktır (Rohde ve ark., 2019).

Çevresel Faktörler ve Gen - Çevre Etkileşimi

Çevresel faktörler; mevcut besin alım miktarının artışı, besin tercihlerinin değişmesi, fiziksel aktivite düzeyinde azalma ve sedanter aktivite tiplerinin tercih edilmesi sonucu obeziteye neden olmaktadır. Son yıllarda çevresel etkilere bağlı olarak yiyecek ortamı önemli ölçüde değişmiştir. Besin endüstrisindeki değişiklikler ve değişen hayat tarzı ailelerin evde yemek hazırlama alışkanlıklarını etkilemektedir. Besin sanayisi gün geçtikçe daha yüksek enerjili, yüksek oranda basit karbonhidrat ve yağ içeren yiyeceklere yönelmektedir. Bu tarz yiyeceklerin fiyatı da aile bütçesine göre düşmüştür. Bu değişiklikler, pazarlama baskısı ile birlikte, daha büyük porsiyon boyutlarına ve öğün aralarında atıştırmaların artmasına neden olmaktadır. Gazlı içecekler, sporcu içecekleri, meyve püresi ve meyve suyu gibi yüksek karbonhidratlı ürünlerin tüketiminin artması, obeziteyi tetiklemektedir. İçecekler ve hazır yiyeceklerin tatlandırılmasında yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımındaki çarpıcı artış, düşük fiyata yüksek enerjili besinlerin bulunmasına yol açan bir diğer önemli çevresel değişikliktir (Kliegman ve ark., 2016).

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Gen - çevre etkileşimlerini (GxÇ) inceleyen çalışmalar son yıllarda hız kazanmış olsa da, net sonuçlar elde edilememiştir. Çalışmaların odak noktası genellikle; obezite ile ilişkili polimorfizmler ile fiziksel aktivite, yaş, cinsiyet, diyet, eğitim, sosyoekonomik durum ve etnik köken gibi obezite riskinin çevresel etmenleri arasındaki etkileşimler olmuştur (Andreasen ve ark., 2008; Li ve ark., 2010; Ahmad ve ark., 2011; Qi ve ark., 2012). Örneğin, beslenme alışkanlıkları GxÇ kapsamında yoğun bir şekilde çalışılmıştır. FTO varyantlarının diyet ile ilişkisi tespit edilmiş olup; yüksek proteinli bir diyetin, FTO obezite risk alleli taşıyıcılarında ağırlık kaybı ve vücut bileşimine olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2012). Ayrıca FTO rs9939609 alleli için, düşük yağlı ve düşük enerjili bir diyetin ağırlık kaybı açısından iyi metabolik sonuçlar doğurduğu ortaya konmuştur (de Luis ve ark., 2012).

GxÇ'nin anlaşılması zor olmasına karşın, bu alandaki çalışmaların yürütülmesi yalnızca obezite tedavisi için GxÇ'nin arkasındaki mekanizmalar ile ilgili daha derin

bilgiler sağlamakla kalmayacak; hastalığın önlenmesi açısından obezite riski bulunan kişilerin belirlenmesine de yardımcı olacaktır (Rohde ve ark., 2019).

2.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğer hücreleri gibi hedef dokularda insülinin etkisinin azalmasına bağlı olarak, glukozun hücre içine alımının azalması olarak açıklanmaktadır (Marther ve ark., 2013). İnsüline karşı gelişen direnç, glikoz atımını bozar ve beta hücrelerinde insülin üretimini arttırarak hiperinsülinemiye neden olur (Deacon, 2019; Brown ve ark., 2019; Seong ve ark., 2019). Anabolik bir hormon olan endojen insülin seviyesinin artması, insülin direncine ve sonrasında ağırlık artışına yol açar. Meydana gelen kısır döngü, hiperglisemi ile sonuçlanır.

Adölesan dönemden sonra, insülin direnci gelişimi konusunda erkekler kadınlardan daha yüksek risk altındadır. Ayrıca etnik köken olarak da, İspanyollar, Güney Asyalılar ve Latinlerin yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir (Maffeis ve Morandi, 2018).

Genetik nedenler saptanmış olsa da insüline karşı gelişen direnç öncelikle vücut yağ artışı ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin direncinin tespitinde bir standart olmadığı için klinik açıdan tanımlanması zor olmaktadır. İnsülin direncinin ölçülmesinde HOMA-IR, HOMA2, serum trigliserit ve trigliserit / HDL oranı, QUICKI gibi ölçütler kullanılmaktadır. Ölçüm için en iyi standart hiperinsülinemik-öglisemik glukoz kelepçe tekniğidir, ancak klinikte uygulanabilirliği sınırlıdır (Henstridge ve ark., 2019; Laursen ve ark., 2019)

İnsülin direncinin patofizyolojisi karmaşıktır ve hala anlaşılabilmiş değildir (Barazzoni ve ark., 2018). İnsülin direnci hiperglisemi, dislipidemi, visceral adipozite, hipertansiyon, hiperürisemi, artmış inflamatuvar belirteçler ve endotel disfonksiyonu gibi metabolik sonuçlara yol açmaktadır. İnsülin direncinin ilerlemesi alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), T2DM ve metabolik sendrom gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (Bothou ve ark., 2019). Yine insülin direnci obezite ve polikistik over sendromu (PKOS) ile ilişkilidir (Russo ve ark., 2019).

İnsülin direnci tedavisinin ana hedefi yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Enerji kısıtlanması ile birlikte; glisemik indeksi düşük ve insülin ihtiyacını arttırmayan, düşük sodyumlu, düşük yağlı besinlerden oluşan bir beslenme müdahalesi ve fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi insülin direnci tedavisinin temelidir (Henstridge ve ark.,

2019; Yaribeygi ve ark., 2019). Buna ek olarak bağırsak mikrobiyal dengesinin sağlanması ve disbiyozisin önlenmesi, insülin direncini etkileyen metabolitlerin üretimini düzenler. Bağırsak mikrobiyomunun sağlıklı duruma getirilmesi; insülin direncinden korunma ve tedavide yaşam tarzı değişikliğine ek olarak sunulmaktadır (Lee ve ark., 2019). Ancak yaşam tarzı değişiklikleri her zaman etkili olmamaktadır. Metformin gibi antihiperglisemik ajanların yaşam tarzı değişikliklerine cevap vermeyen çocuk ve gençler için etkili olduğu kanıtlanmış olsa da; Sun ve ark. (2019) tarafından randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir meta-analizde, metforminin obez çocuk ve adolesanlarda insülin direncine etkisi konusunda farklı görüşler olduğu belirtilmiş olup; metforminin insülin direnci üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

2.3. Yağ Kütlesi ve Obezite İlişkili Gen (FTO)

2.3.1. Genin Keşfedilmesi

FTO geni ilk olarak, 1999'da mutant bir fare modelinde tanımlanmıştır ve ironik bir şekilde obezite ile herhangi bir bağlantısı saptanmamışken yalnızca büyüklüğü nedeniyle "Fatso" olarak adlandırılmıştır (Peter ve ark., 1999; Frayling ve ark., 2007; Fischer ve ark., 2009; Larder ve ark., 2011).

Frayling ve arkadaşları, 2007'de, T2DM açısından, Avrupa'da, 2,938 sağlıklı kişi ile 1,924 hastayı karşılaştırdıkları GWAS çalışmalarında FTO'nun birinci intronik bölgesindeki bazı SNP'lerin BKİ ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

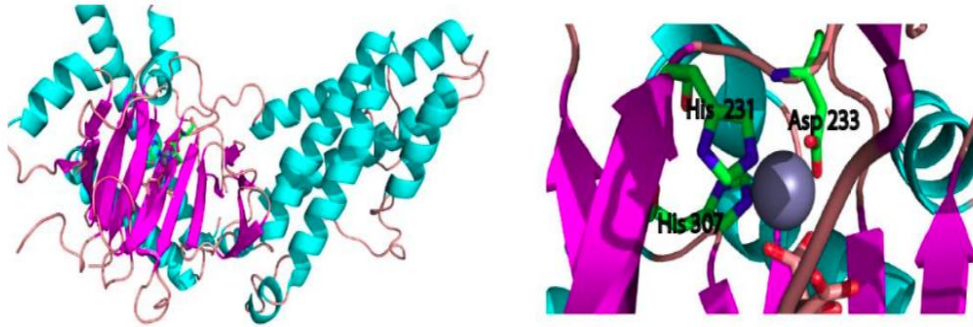
O tarihten beri yapılan GWAS çalışmalarında; FTO'nun poligenik obezite ile güçlü ilişkisi; etnik köken cinsiyet veya yaştan bağımsız olarak defalarca onaylanmıştır (Dina ve ark., 2007; Scuteri ve ark., 2007; Yang ve ark., 2012; Locke ve ark., 2015). FTO risk varyantlarının, artmış BKİ ile güçlü ilişkili olmasının yanı sıra; adipozite ve metabolik sendrom riskini de arttırdığı saptanmıştır (Locke ve ark., 2015)

Tüm bu çalışmalardan sonra FTO obezite alanında önemli bir araştırma hedefi haline gelmiştir (Jia ve ark., 2012).

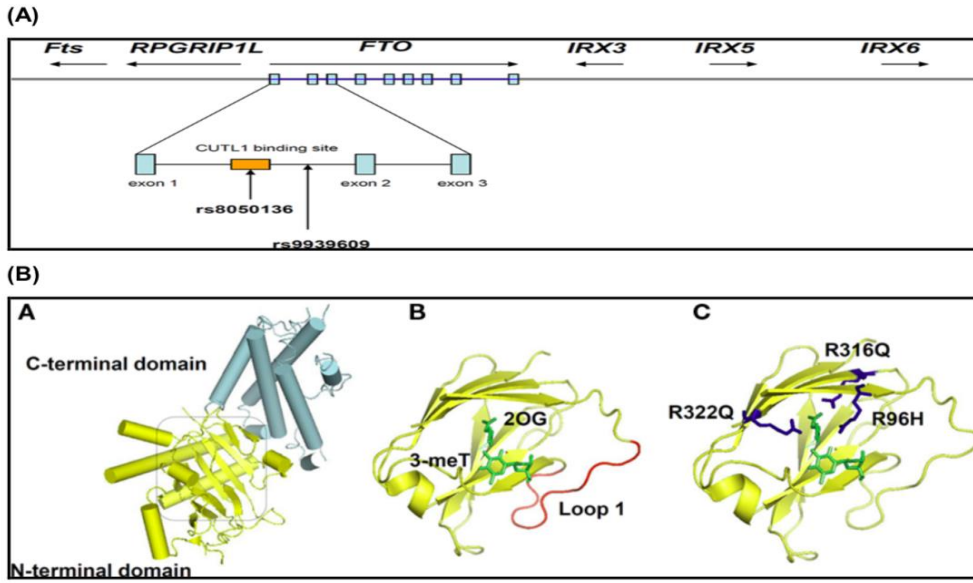
2.3.2. Genin Fizyolojik Özellikleri ve Hastalıklarla İlişkisi

İnsan FTO geni, 16q12.2 kromozomu üzerinde 400 kb'dan fazla uzayan, 9 ekzonu kapsayan büyük bir nükleik asit dimetilazdır. FTO proteininin, 505 amino asitten oluştuğu ve hücre çekirdeğine lokalize olduğu öngörülmektedir. Kristal yapısı; katalitik

bir çekirdek içeren N-terminal alanı ve N-terminallerin katalitik yeteneğini stabilize etmede rolü olduğu düşünülen bir C-terminal alanından oluşmaktadır (Han ve ark., 2010). Genin kristal yapısı şekil 3’de (Shishodia 2017), genomik ve protein yapısı da şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 3. FTO'nun kristal yapısı (solda). Zn (II) NOG (PDB ID 41E7). FTO'nun aktif bölgesi (sağda) (Kristal yapıda Fe, çinko ile değiştirilmiştir) (Shishodia 2017)



Şekil 4. (A) FTO'nun genomik yapısı. (B) FTO'nun protein yapısı. C-terminal alan (camgöbeği renkli) ve N-terminal alanı (sarı renkli) gösterilmektedir. Katalitik çekirdeğe bağlı bir substrat, 3-met ve 2-oksoglutarat (yeşil renkte) bulunmaktadır. (C) FTO ve komşu genlerinin genomik yapısı. R316 ve R322'nin FTO'da fonksiyon kaybına neden olduğu bilinmektedir ve bunların substratı (2-OG) gene bağlanması için gereklidir (Larder ve ark 2011'den uyarlanmıştır).

FTO için saptanan obezite risk varyantları, genin ikinci ekzonunun yanı sıra ilk iki intronu da içeren 47 kb bölgede yer almaktadır. (Dina ve ark. 2007; Fraying ve ark. 2007; Stratigopoulos ve ark. 2008). FTO'nun obezite riski açısından en sık çalışılan polimorfizmi rs9939609, genin ilk intronunda bulunmaktadır (Groop, 2007).

Wahlen ve arkadaşlarının, 2008 yılında sağlıklı kadınlarda yapmış olduğu çalışmada, FTO'nun periferik bir rolünün olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçları; FTO'nun yağ dokusundaki mRNA düzeylerinin BKİ ile artış gösterdiğini ve ek olarak BKİ'den bağımsız şekilde risk alleli taşıyıcısı olan kadınlarda lipolitik aktivitenin düşük olduğunu göstermiştir. FTO'nun bu belirtilen işlevleri, FTO değişkenlerinin obeziteyi etkileyen fizyolojik mekanizmaların varlığını ileri sürmektedir.

FTO'nun gelişimsel aşamada tamamen işlevsel olması oldukça önemlidir, çünkü enzimatik işlevinin bozulması doğumdan sonra büyüme geriliği, beyin malformasyonları, mikrosefali, fonksiyonel beyin açıkları, yüz malformasyonları, ciddi psikomotor gecikmesi, kalp yetmezliği ve erken ölüme yol açabilmektedir (Boissel ve ark., 2009).

Özellikle hipofiz ve hipotalamusta olmak üzere; beyinde ve böbrek üstü bezlerinde yüksek miktarda FTO geni ekspresse olmaktadır ve ekspresyon düzeyi obezite ya da açlık durumlarında değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla; enerji alımı sürecinin hipotalamik kontrolü, enerji harcamasıyla adipogenez ve iskelet kaslarındaki mitokondri fonksiyonlarında rol oynadığı düşünülmektedir (Fredriksson ve ark 2008).

FTO geninin obezite ve diğer hastalıklar ile ilişkisi Tablo 3'te açıklanmıştır (Zhao ve ark., 2014).

Tablo 3. FTO geninin obezite ve diğer hastalıklar ile ilişkisi (Zhao ve ark., 2014)

Hastalıklar	Lokus	ilişki	
Metabolik Hastalıklar	Obezite	rs9939609, rs17817449, rs3751812, rs1421085, rs9930506, rs8050136, rs7202116	BKİ'deki artış ile ilişkili
	T2DM	rs9939609, rs8050136	BKİ'den bağımsız bir şekilde T2DM ile ilişkili
	PKOS	rs9939609, rs1421085	BKİ ilişkili çalışmalara göre daha önemli etki
Kanser Türleri	Melanoma	rs12933928, rs12932428, rs1125338, rs12599672, rs12600192, rs16953002	Bayes mutasyonlarından bağımsız şekilde artmış risk
	Meme Kanseri	rs1477196	Meme kanseri ile ilişkili
	Endometriyum Kanseri	rs9939609, rs6499640	rs6499640 BKİ'den bağımsız olarak kanserle güçlü bir ilişki ortaya koymuştur.
	Pankreas Kanseri	rs9939609, rs8050136	Fazla kilolu ve obez kişilerde pankreas kanseri ile güçlü ilişki
	Prostat Kanseri	rs8050136, rs9939609	Polimorfizmler ve prostat kanseri arasında ters ilişki. rs9939609 kanserin erken dönemine karşı koruyucu etki
	Kolorektal kanser / adenom	rs9939609, rs17817449, rs8050136	İtalyanlarda kolorektal kanseri ile önemli bir ilişki yoktur rs17817449, rs8050136 ile ters ilişki
	Akciğer kanseri Böbrek kanseri Kulak, boyun, boğaz kanseri	rs9939609	Akciğer kanseri riskinde azalma Böbrek kanseri riskinde hafif artış Kulak, boyun ve boğaz kanseri ilişkisi bulunmamaktadır.
Nörolojik Hastalıklar	Beyin volüm yetmezliği/ azalması	-	Obezite risk allelleri taşıyıcılarında beyin volümü yetersizlikleri
	Alzheimer	rs9939609	Risk alleli taşıyıcılarında APO ε4 etkileşimi yoluyla artmış risk

FTO geni rs9939609 polimorfizmi A ve T allellere sahiptir. Bu kapsamda; AA genotipi risk alleli açısından “homozigot genotip”, AT genotipi “heterizigot genotip”; TT genotipi ise “yabancıl tip genotip” olarak adlandırılmaktadır. (L3pez-Bermejo ve ark., 2008).

FTO geni rs17817449 polimorfizmi ise T ve G allellere sahip olup; TT genotipi risk alleli açısından “homozigot genotip”, TG genotipi “heterizigot genotip”; GG genotipi ise “yabancıl tip genotip” olarak adlandırılmaktadır (Do ve ark., 2008).

Bu bilgiler ışığında, çalışmada fazla kilolu ve obez ocuklarda FTO rs9939609 ve rs17817449 gen polimorfizmlerinin incelenerek; ins3lin direnci, biyokimyasal parametreler ve antropometrik 3l3mlerle ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- * Buzdolabı (+4 °C)
- * Derin dondurucu (-20 °C)
- * Termal ısı döngüleyici (PCR)
- * UV - Transilluminatör
- * Spektrofotometre
- * Vorteks
- * Yatay elektroforez sistemi
- * Güç kaynağı
- * Hassas terazi
- * Mikrodalga fırın
- * Otoklav
- * Su banyosu
- * Mikropipet
- * Santrifüj

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

- * Agaroz
- * dATP
- * dGTP
- * dCTP
- * dTTP
- * Ethidium bromide
- * Taq Polimeraz Enzimi
- * Taq Buffer
- * MgCl₂
- * Forward primer
- * Reverse primer
- * DNA size marker-100bp
- * DNA 6X Loading Dye

- * 5X TBE
- * Etanol
- * dH2O
- * DNA izolasyon kit ve kimyasalları

3.2. Metot

3.2.1. Örneklem Seçimi ve Numunelerin Toplanması

Çalışma kapsamında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Yerleşkesi, Beslenme ve Diyet Polikliniği'ne 1 aylık dönemde (Mart 2018) başvurarak, fazla kilolu ve obezite tanısı almış olan, 6-12 yaş grubu çocuklar değerlendirildiğinde, insülin direnci olmayan 13 çocuk, insülin direnci olan 22 çocuk; toplam 35 çocuk olduğu tespit edildi. Buradan yola çıkılarak 3 aylık dönemde 105 obez ve fazla kilolu çocuğun başvuracağı öngörüldü. Bu sayı temel alınarak örneklem hacmi;

Örneklem Hacmi:

$n = [N \times (t_{1-\alpha})^2 \times (p \times q)] / [S^2 \times (n-1) + (t_{1-\alpha})^2 \times (p \times q)]$ formülü kullanılarak hesaplandı.

N:kişi sayısı

$(t_{1-\alpha})$: %5 yanılma payı için 1,96

S: araştırmada belirlenecek oranın standart hatası (0,05)

P: Araştırılacak olayın görülme sıklığı

q: Görülmeme sıklığı (1-p)

n: örnekte bulunması gereken en az kişi sayısı

$$n = [105 \times (1,96)^2 \times (0,49 \times 0,51)] / [(0,05)^2 (104) + (1,96)^2 \times (0,49 \times 0,51)]$$

n=83 bulunmuştur.

Çalışmaya 1 Şubat 2019 – 30 Nisan 2019 tarihlerinde hastaneye başvurarak, fazla kilolu (85-95 persentil) ve obezite (≥ 95 persentil) tanısı almış olan, 6-12 yaş grubu, 83 çocuk dahil edildi.

Çalışmanın etik kurul onayı 21.01.2019 tarihli B.30.2.ODM.0.20.08/1699-1865-54 sayılı karar ile alınmıştır (Ek-1). Ayrıca Samsun Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurul'unda incelenerek uygun görülmüş olup, çalışmanın yürütülmesi Tıpta Uzmanlık Eğitim

Kurulunda (TUEK) 08.01.2019 tarihli TUEK1-2019BADK/1-4 sayılı karar ile onaylanmıştır. (Ek-2)

Çocukların antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu ve vücut ağırlığı) araştırmacı tarafından alınmıştır. Katılımcıların antropometrik ölçümleri temel alınarak, BKİ persentil değerleri Türk çocukları için hazırlanmış olan referans değerlerine göre belirlenmiştir (Neyzi ve ark., 2008). Çocukların vücut ağırlıkları, elektronik baskül (TESS – RP) ile kilogram biriminde ölçülmüştür. Ağırlık ölçümleri yapılmadan önce çocukların üzerindeki ceket, hırka, yelek vb. giysilerin, kemer, saat, toka vb. aksesuarların ve ayakkabılarının çıkarılarak ve mümkün olan en hafif giysilerle kalmaları sağlanmıştır. Çocuklar yatay, düz ve sert bir zemin üzerinde bulunan tartıya çıkarılarak; ağırlık ölçümleri kayıt altına alınmıştır. Boy uzunlukları ise stadiyometre ile metre biriminde ölçülmüştür. Boy uzunluğu ölçümü sırasında çocukların ayaklarının yanyana ve başının Frankfurt düzleminde (göz ve kulak kepçesi üstü aynı hizada, baş ile boyun arası 90 derece) olması sağlanmıştır (Pekcan, 2008).

Çalışmanın amacı ve içeriği, araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülere/ailelerine açık bir şekilde anlatılarak ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu’ imzalatılmış ve izinleri alınmıştır (Ek-3).

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden her katılımcıdan DNA eldesi amacıyla EDTA’lı tüplere 4 ml periferik venöz kan hastane hemşiresi tarafından alınmıştır. Kan alma öncesinde, hastalara çalışma ile ilgili gerekli bilgiler verilmiş olup, gönüllülük esasına dayalı bir şekilde örnekler tamamlanmıştır. Alınan kan örnekleri -20 C’de depolanmıştır. Kan numunelerinin toplama işlemi tamamlandıktan sonra soğuk zincir korunarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Araştırma Laboratuvarı’na taşınarak, tekrar -20 C’de saklanmıştır.

3.2.2. İnsülin Direnci ve Biyokimyasal Veriler

Çalışmaya katılan çocuklarda insülin direnci olup olmadığı HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance) değerlerine göre belirlenmiş olup aşağıda belirtilen formül ile hesaplanmıştır.

$$\text{HOMA - IR} = \text{Açlık kan şekeri (mg/dL)} \times \text{açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) / 405$$

Hesaplama sonucu elde edilen değere göre 2.7 ve üzerinde olan bireyler insülin direnci olan hasta grubuna dahil edilmiştir. HOMA-IR değerleri 2.7’nin altında olan bireyler de kontrol grubuna alınmıştır (Bilge ve ark., 2015).

Biyokimyasal parametrelere ait veriler (açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserit, VLDL, HDL, LDL, insülin, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), hemoglobin, hematokrit, serbest T4 ve TSH) hastaların dosya bilgilerinden elde edilmiştir.

3.2.3. DNA İzolasyonu ve Genomik DNA Eldesi

DNA ekstraksiyonu, DNA izolasyonu için hazır kitler (İnvitrogen – purelink DNA mini kit) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DNA ekstraksiyon işlemi kullanılan kitlerin protokolüne göre yapılmıştır.

DNA İzolasyonunda Kullanılan Stok Solüsyonların Hazırlanması

Lizis Tamponu: Tampon T2'nin içerisine, Tampon T1'in tamamı boşaltıldı. Elde edilen karışımın üzerine Lizis Tamponu T3 etiketi yapıştırıldı. Hazırlanan solüsyon, oda sıcaklığında, 1 yıl süreyle, bu şekilde saklanabilmektedir.

Proteinaz K: Liyofilize şekilde verilen 30 mg Proteinaz K'ya, 1,35 ml Proteinaz Tamponu (PT) eklendi ve hafifce sallayarak çözülmesi sağlandı. -20 °C sıcaklıkta saklandı.

Yıkama Tamponu: %96-100'lük etanolden, Yıkama Tamponu T5 konsantresinin (7 ml) içerisine 28 ml eklendi. Oda sıcaklığında saklandı.

Protokol Basamakları

- 1- Tampon T3, Tampon T5 ve Proteinaz K solüsyonları hazırlandı.
- 2- Elüsyon Tamponu (TE), her örnek için 100 µl olacak kadar ependorf tüplere konuldu ve pipetaj hataları olabileceği düşünülerek, örnek sayısından 1 fazla olacak şekilde eklendi. Su banyosuna alınarak 55 °C'de 10 dk inkübe edildi.
- 3- Kan örnekleri -20 °C'den oda sıcaklığına çıkarılarak, çözünmesi beklendi.
- 4- Kan örneklerinin tüpleri üzerine örnek numaraları yazıldı. 1.5 ml'lik ependorf tüplerinin üzerine de yine her örnek için örnek numarası yazıldı. Kan örnekleri tüplere alınmadan önce ters düz edilerek karıştırıldı.
- 5- Her bir ependorf tüpüne 200 µl kadar kan ve üzerine 20 µl proteinaz K konuldu.
- 6- Karışıma 20 µL RNase A eklenerek, kısa bir süre vortekslendi ve iyice karışması sağlandı. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 2 dakika süreyle inkübe edildi.

7- 200 µl Lizis Tamponu T3 eklendi ve homojen bir çözelti elde etmek için vorteksleyerek iyice karıştırıldı.

8- Vortekslenen karışım, tamamen lizis olması amacıyla; su banyosu kullanılarak, 55 °C'de 10 dk inkübe edildi.

9- Lisata, 200 µL %96-100 etanol eklendi. Homojen bir çözelti elde etmek için 5 saniye vorteksleyerek iyice karıştırıldı.

10- Membranlı Nucleospin Blood kolonu alınarak, toplama tüplerine her örnek için 640 µL lizat eklendi, üzerine örnek numarası yazıldı ve ependorf tüpündeki karışım kolona aktarılarak kapağı kapatıldı. 1 dk süreyle 10320 rpm'de. santrifüj edilmesi sağlandı. DNA'yı membran içinde toplamak ve kalan tüm parçacıkları toplama tüpüne biriktirerek ayırmak için; membranlı tüp içinden spin kolonun süzülmesi sağlandı.

11- Membranlı tüpün altında bulunan toplama tüpü santrifüj edilip, ayrışarak içinde kalan materyalle beraber atıldı. yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne membranlı tüp alınarak, kapağı açıldı ve üzerine 500 µl kadar Yıkama Tamponu (TY) eklendi ve tekrar 1 dk süreyle 10320 rpm'de santrifüj edilmesi sağlandı.

12- Santrifüje uğrayan spin kolon alınarak yeni 2 ml'lik toplama tüpü içerisine konuldu ve altındaki toplama tüpü yeniden atıldı. Her kolon içine 500 µl olacak şekilde Tampon T5 eklendi ve 14000 rpm'de 3 dk boyunca santrifüj edildi. Membranlı tüp yeni toplama tüpüne alınarak, önceki toplama tüpleri yeniden atıldı.

13- Kolona membranda biriken DNA'yı serbest hale getirmek amacıyla 100 µL PureLink® Genomik Elüsyon Tamponu eklendi. 1 dk süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra oda sıcaklığında 1 dk kadar 14000 rpm'de satrifüj edildi. Ependorf içine biriken DNA'nın saflık ölçümleri yapıldıktan sonra -20 °C'de depolandı.

3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu - PZR (Polymerase Chain Reaction-PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu, dizisi bilinen iki bölge arasındaki gen parçasını in vitro koşullarda çoğaltmak için kullanılan bir yöntemdir. Amplifikasyon (çoğaltma) işlemi için gereken materyaller aşağıda verilmiştir.

- * Distile su
- * PCR Master Mix
- * dNTPs

- * Forward (ileri) primer
- * Reverse (geri) primer
- * Taq DNA Polimeraz
- * Hedef (Templete) DNA

3.2.5. FTO Geni rs9939609 Polimorfizminin Belirlenmesi

PCR Karışımı ve PCR Programı

PCR karışımı ve programı Younus ve ark. (2017) tarafından kullanılan protokol revize edilerek oluşturuldu. Kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek amacıyla DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi. Kullanılan primer dizileri forward 5'AACTGGCTCTTGAATGAAATAGA TTCAGA3' reverse 5'TAGAAGC AGCCTGGAGAA3' şeklindedir (Lopez-Bermejo ve ark., 2008).

PCR karışımı toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde hazırlandı.

10 µl PCR Master Mix

2.5 µl primer (2.5 mM) (Forward ve Reverse primerlerden)

2.5 µl dNTPs

0.2 µl 1 u/µl *Thermus aquaticus* (Taq) DNA polimeraz enzimi

5 µl templete DNA

2.3 µl dH₂O

Genetik analizde PCR protokolü; 95°C'de 4 dakika pre-denaturasyon (ilk denatürasyon), 94°C'de 30 saniye denatürasyon (DNA zincirinin açılması), 58°C'de 30 saniye annealing (primerlerin açılan DNA zincirlerine yapışması/bağlanma), 72°C'de 1 dakika primer extension (primer uzaması) 35 siklus (döngü) ve 72°C'de 10 dakika final extension (son uzama) şeklinde gerçekleştirildi (Younus ve ark., 2017). PCR ürünleri %1,5'lük agaroz jelde yatay elektroforezde yürütüldü. Agaroz jel U.V. transillüminatörde görüntülenerek fotoğrafları kaydedildi

3.2.6. FTO Geni rs17817449 Polimorfizminin Belirlenmesi

PCR Karışımı ve PCR Programı

PCR karışımı ve programı Younus ve ark. (2017) tarafından kullanılan protokol revize edilerek oluşturuldu. Kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek amacıyla DNA içermeyen bir negatif kontrol tüpü de çalışmaya eklendi. Kullanılan

primer dizileri forward 5'CGGTGAAGAGGAGGAGAT TG3', and reverse primer was 5'CATCTCTG CCCCAGTTTCTC3'seklinindedir (J.Zermeño-Rivera ve ark,2014).

PCR karışımı toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde hazırlandı.

10 µl PCR Master Mix

2.5 µl primer (2.5 mM) (Forward ve Reverse primerlerden)

2.5 µl dNTPs

0.2 µl 1 u/µl *Thermus aquaticus* (Taq) DNA polimeraz enzimi

5 µl templete DNA

2.3 µl dH₂O

Genetik analizde PCR protokolü; 94°C'de 5 dakika pre-denaturasyon (ilk denatürasyon), 94°C'de 30 saniye denatürasyon (DNA zincirinin açılması), 57°C'de 30 saniye annealing (primerlerin açılan DNA zincirlerine yapışması/bağlanma), 72°C'de 30 saniye primer extension (primer uzaması) 35 siklus (döngü) ve 72°C'de 5 dakika final extension (son uzama) şeklinde gerçekleştirildi (Younus ve ark., 2017). PCR ürünleri %1,5'lük agaroz jelde yatay elektroforezde yürütüldü. Agaroz jel U.V. transillüminatörde görüntülenerek fotoğrafları kaydedildi.

3.2.7. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) –

Retsriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi Analizi Allellerin Belirlenmesi

FTO geni rs9939609 polimorfizmine ait allelleri tanımlamak amacıyla RFLP analizi yapılmıştır. López-Bermejo ve ark. tarafından önerilen yöntem revize edilerek; FTO geni rs9939609 polimorfizmi için elde edilen ampikonlar 37°C'de 6 saat boyunca 2U ScaI restriksiyon enzimi ile inkübe edildi. Sonuçta oluşan ürünler %2'lik agaroz jelde yatay elektroforezde yürütüldü. Agaroz jel U.V. transillüminatörde görüntülenerek fotoğrafları kaydedildi. FTO geni rs9939609 polimorfizmleri temel alınarak AA, AT, TT genotipleri'ne sahip olma durumlarına göre 3 gruba ayrıldı. Bu kapsamda AA genotipi risk alleli açısından "homozigot genotip", AT genotipi "heterizigot genotip"; TT genotipi ise "yabanıl tip genotip" olarak değerlendirildi (López-Bermejo ve ark., 2008).

FTO geni rs17817449 polimorfizmine ait allelleri tanımlamak amacıyla RFLP analizi yapılmıştır. Do ve ark. tarafından önerilen yöntem revize edilerek; FTO geni rs17817449 polimorfizmi için elde edilen ampikonlar 37°C'de 6 saat boyunca 2U

AlwN I enzimi ile inkübe edildi. Sonuçta oluşan ürünler %2'lik agaroz jelde yatay elektroforezde yürütüldü. Agaroz jel U.V. transillüminatörde görüntülenerek fotoğrafları kaydedildi. FTO geni rs17817449 polimorfizmleri temel alınarak TT, TG, GG genotipleri'ne sahip olma durumlarına göre 3 gruba ayrıldı. Bu kapsamda TT genotipi risk alleli açısından "homozigot genotip", TG genotipi "heterizigot genotip"; GG genotipi ise "yabanıl tip genotip" olarak değerlendirildi (Do ve ark., 2008).

3.2.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version: 21.0) istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçülen değişkenlerde sayı (S), ortanca, alt-üst ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Cinsiyetlere ve genotiplere göre BKİ ve isülin direnci sınıflamalarının karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu analitik (Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnov testleri) ile görsel (olasılık ve histogram grafikleri) yöntemler kullanılarak incelenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin kan biyokimyasal değerlerinin FTO geni rs9939609 ve rs17817449 polimorfizmleri, allelleri ve genotiplerine göre karşılaştırılmasında parametrik verilerde "One Way ANOVA", parametrik olmayan verilerde de "Kruskall-Wallis Varyans Analizi" kullanılmıştır. Farklı parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Sperman/Pearson korelesyon testleri yapılmıştır.

Tüm analizlerde $\alpha:0.05$ değeri yanılma düzeyi olarak alınmış olup, bu değere eşit ya da küçük olan p değerleri için "aradaki farkın istatistiksel olarak önemli / anlamlı olduğu" yorumu yapılmıştır.

4. BULGULAR

4. 1. Katılımcılara Ait Genel Bulgular

Çalışmaya Ocak 2019 - Nisan 2019 tarihlerinde hastaneye başvurarak, fazla kilolu ve obezite tanısı almış olan, 6-12 yaş grubu, 83 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların genel özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların %57,8'i kız, %42,2'si erkektir. BKİ persentil değerlerine göre %4,8'inin fazla kilolu, %95,2'sinin obez olduğu saptanmıştır. HOMA-IR değerlerine göre %62,7'sinde insülin direnci olduğu, %37,3'ünde insülin direnci olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4. Katılımcılara ait genel özellikler

	Sayı (n=83)	%
Cinsiyet		
Kız	48	57,8
Erkek	35	42,2
BKİ Persentil		
Fazla kilolu (85-95 persentil)	4	4,8
Obez (\geq 95 persentil)	79	95,2
İnsülin Direnci		
İnsülin direnci (+)	52	62,7
İnsülin direnci (-)	31	37,3

Çocukların cinsiyetlerine göre insülin direnci sıklıklarının dağılımı değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çocukların cinsiyetlerine göre insülin direnci sıklıklarının dağılımı

	İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)		p
	(n:52)		(n:31)		
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Kız	33	68,8	15	31,2	0,179
Erkek	19	54,3	16	45,7	

Çocukların BKİ percentil değerlerine göre insülin direnci sıklıklarının dağılımı incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. BKİ percentil değerleri ile insülin direnci ilişkisi

	İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)		p
	(n:52)		(n:31)		
	Sayı	%	Sayı	%	
BKİ Percentil					
Fazla kilolu (85-95 percentil)	0	0	4	100	0,017
Obez (≥ 95 percentil)	52	65,8	27	34,2	

İnsülin direnci olan ve olmayan çocukların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; insülin direnci olan grupta AKŞ, insülin ve ALT değişkenleri, insülin direnci olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 7). Üre, kreatinin, AST, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG (trigliserit), hemoglobin, hematokrit, serbest T4 ve TSH değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 7. İnsülin direnci olan ve olmayan çocukların biyokimyasal parametrelerin dağılımı

	n=83	\bar{x}	$\pm SD$	p
AKŞ				
İnsülin Direnci (+)	52	89,5423	8,88858	0,012
İnsülin Direnci (-)	31	84,9548	6,10398	
İnsülin				
İnsülin Direnci (+)	52	22,7731	13,54395	<0,001
İnsülin Direnci (-)	31	7,6852	2,60426	
Üre				
İnsülin Direnci (+)	52	20,7519	5,16422	0,756
İnsülin Direnci (-)	31	20,0484	4,39043	
Kreatinin				
İnsülin Direnci (+)	52	0,4498	0,07684	0,368
İnsülin Direnci (-)	31	0,4290	0,07110	

Tablo 7. İnsülin direnci olan ve olmayan çocukların biyokimyasal parametrelerin dağılımı (devam)

	n=83	\bar{x}	\pm SD	p
AST				
İnsülin Direnci (+)	52	25,8365	8,42366	0,903
İnsülin Direnci (-)	31	24,9806	4,46142	
ALT				
İnsülin Direnci (+)	52	27,6462	18,45782	0,044
İnsülin Direnci (-)	31	20,0323	8,22708	
Total Kolesterol				
İnsülin Direnci (+)	52	165,0192	27,04861	0,799
İnsülin Direnci (-)	31	163,9032	26,87422	
HDL				
İnsülin Direnci (+)	52	46,5577	8,86370	0,272
İnsülin Direnci (-)	31	49,7419	10,50387	
LDL				
İnsülin Direnci (+)	52	97,2615	22,37462	0,770
İnsülin Direnci (-)	31	95,7032	20,67906	
VLDL				
İnsülin Direnci (+)	52	21,2115	9,79997	0,087
İnsülin Direnci (-)	31	17,1645	6,50182	
TG				
İnsülin Direnci (+)	52	108,2500	48,64190	0,093
İnsülin Direnci (-)	31	92,9677	49,00577	
HGB				
İnsülin Direnci (+)	52	12,8731	0,79041	0,528
İnsülin Direnci (-)	31	12,9258	0,82784	
HCT				
İnsülin Direnci (+)	52	38,6615	2,31916	0,713
İnsülin Direnci (-)	31	38,3871	2,15743	
Serbest T4				
İnsülin Direnci (+)	52	1,1806	0,17520	0,713
İnsülin Direnci (-)	31	1,1771	0,13922	
TSH				
İnsülin Direnci (+)	52	3,0246	1,49437	0,384
İnsülin Direnci (-)	31	3,1113	1,00350	

Katılımcıların % 75,9'unun FTO geni rs9939609 ve %92,8'inin FTO geni rs17817449 polimorfizmine sahip olduğu belirlenmiş olup; kız ve erkek çocukların cinsiyetleri ile FTO gen polimorfizimleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların FTO geni rs9939609 ve rs17817449 polimorfizm durumu

	rs9939609 (+)		rs9939609 (-)		p	rs17817449 (+)		rs17817449 (-)		p
	(n:63)		(n:20)			(n:77)		(n:6)		
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet										
Kız	39	81,3	9	18,7	0,182	46	95,8	2	4,2	0,235
Erkek	24	68,6	11	31,4		31	88,6	4	11,4	

Çalışmaya katılan çocukların FTO geni rs9939609 polimorfizmi allel ve genotip sıklıklarının dağılımı Tabloda gösterilmiştir. Buna göre %53'ünün A alleleline ve %22,9'unun T alleleline sahip olduğu; %41'inin AA genotipine, %30,1'inin TA genotipine, %4,8'inin TT genotipine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. FTO geni rs9939609 polimorfizmi allel ve genotip sıklıkları

	n=83	%
Allel rs9939609		
A alleli	44	53,0
T alleli	19	22,9
Negatif	20	24,1
Genotip rs9939609		
AA genotipi	34	41,0
TA genotipi	25	30,1
TT genotipi	4	4,8
Negatif	20	24,1

Çocukların FTO geni rs17817449 polimorfizmi genotip ve allel sıklıklarının dağılımı ise Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre %32,5'inin G allele ve %60,3'ünün T allele sahip olduğu; %43,4'ünün TT genotipine, %38,6'sının TG genotipine, %9,6'sının GG genotipine sahip olduğu belirlenmiştir.

Tablo 10. FTO geni rs17817449 polimorfizmi genotip ve allel sıklıklarının dağılımı

	n=83	%
Allel rs17817449		
G alleli	27	32,5
T alleli	50	60,3
Negatif	6	7,2
Genotip rs17817449		
TT genotipi	36	43,4
TG genotipi	32	38,6
GG genotipi	8	9,6
Negatif	7	8,4

4. 2. FTO Geni rs9939609 Polimorfizmi ve BKİ İlişkisi

Çocukların BKİ percentil durumu ile FTO rs9939609 polimorfizmi (p=0,014) ve A alleli (p=0,030) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 11).

Tablo 11. BKİ percentil değerleri ile FTO rs9939609 polimorfizmi arasındaki ilişki

		FTO rs9939609	A alleli	T alleli	AA genotipi	TA genotipi	TT genotipi
BKİ	p	0,014	0,030	0,919	0,090	0,822	0,649
Percentil	n	83	83	83	83	83	83

4. 3. FTO Geni rs17817449 Polimorfizmi ve BKİ İlişkisi

Çocukların BKİ percentil durumu ile FTO rs17817449 polimorfizmi (p=0,001) ve T alleli (p=0,011) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 12).

Tablo 12. BKİ percentil değerleri ile FTO rs17817449 polimorfizmi arasındaki ilişki

		FTO rs17817449	G alleli	T alleli	TT genotipi	TG genotipi	GG genotipi
BKİ	p	0,001	0,451	0,011	0,074	0,635	0,509
Percentil	n	83	83	83	83	83	83

4. 4. FTO Geni rs9939609 Polimorfizmi ile İnsülin Direnci İlişkisi

Çalışmaya katılan çocukların FTO geni rs9939609 polimorfizm durumları ile insülin direnci olan ve olmayanlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. FTO geni rs9939609 polimorfizm durumları ile insülin direnci olan ve olmayanlar ilişkisi

	rs9939609 (+)		rs9939609 (-)		
	(n:63)		(n:20)		
	n	%	Sayı	%	p
İnsülin Direnci					
Olan	50	96,2	2	3,8	<0,001
Olmayan	13	41,9	18	58,1	

rs9939609 Allelleri ile insülin direnci ilişkisi incelendiğinde A alleli istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. rs9939609 Allelleri ile insülin direnci ilişkisi

	İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)		
	(n:52)		(n:31)		
	n	%	Sayı	%	p
rs9939609 Allelleri					
A alleli	38	73,1	6	19,4	<0,001
T alleli	12	23,1	7	22,6	0,958
Negatif	2	3,8	18	58,0	-
Toplam	52	100	31	100	<0,001

rs9939609 Genotipleri ile insülin direnci arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, insülin direnci olan ve olmayan çocuklar arasında AA genotipi açısından istatistiksel olarak önemli farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. rs9939609 Genotipleri ile insülin direnci ilişkisi

	İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)		p
	(n:52)		(n:31)		
	n	%	Sayı	%	
rs9939609 Genotipleri					
AA genotipi	32	61,5	2	6,5	<0,001
TA genotipi	16	30,8	9	29,0	0,867
TT genotipi	2	3,9	2	6,5	0,627
Negatif	2	3,8	18	58,0	-
Toplam	52	100	31	100	<0,001

4. 5. FTO Geni rs17817449 Polimorfizmi ile İnsülin Direnci İlişkisi

Çalışmaya katılan çocukların FTO geni rs17817449 polimorfizm durumları ile insülin direnci olan ve olmayanlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,005$) (Tablo 16).

Tablo 16. FTO geni rs17817449 polimorfizm durumları ile insülin direnci olan ve olmayanlar ilişkisi

	rs17817449 (+)		rs17817449 (-)		p
	(n:77)		(n:6)		
	n	%	Sayı	%	
İnsülin Direnci					
Olan	51	98,1	1	1,9	0,025
Olmayan	26	83,9	5	16,1	

rs17817449 Allelleri ile insülin direnci ilişkisi incelendiğinde; G ve T allelleri ile insülin direnci arasında sırasıyla $p=0,017$ ve $p<0,001$ olmak üzere, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,005$) (Tablo 17).

Tablo 17. rs17817449 Allelleri ile insülin direnci ilişkisi

	İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)		p
	(n:52)		(n:31)		
	n	%	Sayı	%	
rs17817449 Allelleri					
G alleli	12	23,1	15	48,4	<0,001
T alleli	39	75,0	11	35,5	<0,001
Negatif	1	1,9	5	16,1	-
Toplam	52	100	31	100	<0,001

rs17817449 Genotipleri ile insülin direnci ilişkisi incelendiğinde, TT genotipinde ($p<0,001$), TG genotipinde ($p=0,005$) ve GG genotipinde ($p=0,004$) olmak üzere tüm genotiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (tablo 18).

Tablo 18. rs17817449 Genotipleri ile insülin direnci ilişkisi

	İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)		p
	(n:52)		(n:31)		
	n	%	Sayı	%	
rs17817449 Genotipleri					
TT genotipi	35	67,4	1	3,2	<0,001
TG genotipi	14	26,9	18	58,1	0,005
GG genotipi	1	1,9	7	22,6	0,004
Negatif	2	3,8	5	16,1	-
Toplam	52	100	31	100	<0,001

4. 6. FTO Geni rs9939609 ve rs17817449 Polimorfizmleri ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki

FTO geni polimorfizmleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması tablo 19’da verilmiştir. FTO rs9939609 polimorfizmi ile insülin ($p < 0,001$), VLDL ($p = 0,001$) ve trigliseritlerin ($p = 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir. Diğer biyokimyasal parametreler olan AKŞ, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL, hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), serbest T4 ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). FTO rs17817449 polimorfizmi ile HDL değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p = 0,042$).

Tablo 19. FTO geni polimorfizmleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)	FTO rs9939609 Test İstatistiği	p	FTO rs17817449 Test İstatistiği	p
AKŞ	87,82 (72,50-132,80)	$\chi^2 = 2,036$	0,154	$\chi^2 = 0,852$	0,356
İnsülin	17,13 (2,7-96,40)	$\chi^2 = 20,050$	<0,001	$\chi^2 = 3,062$	0,080
Üre	20,48 (10,70-45,80)	$\chi^2 = 0,356$	0,551	$\chi^2 = 0,017$	0,895
Kreatinin	0,44 (0,28-0,63)	$\chi^2 = 2,104$	0,147	$\chi^2 = 0,973$	0,324
AST	25,51 (14,10-69,50)	$\chi^2 = 0,429$	0,513	$\chi^2 = 2,450$	0,118
ALT	24,80 (9,20-103,70)	$\chi^2 = 0,672$	0,412	$\chi^2 = 0,401$	0,527
Total Kolesterol	164,60 (87,00-223,00)	$\chi^2 = 1,024$	0,312	$\chi^2 = 0,112$	0,738
HDL	47,74 (27,00-85,00)	$\chi^2 = 1,542$	0,214	$\chi^2 = 4,133$	0,042
LDL	96,67 (46,00-147,00)	$\chi^2 = 0,235$	0,628	$\chi^2 = 0,017$	0,895
VLDL	19,70 (5,20-52,80)	$\chi^2 = 11,471$	0,001	$\chi^2 = 3,219$	0,073
TG	102,54 (41,00-296,00)	$\chi^2 = 12,055$	0,001	$\chi^2 = 3,575$	0,059
HGB	12,89 (10,80-14,30)	$\chi^2 = 0,495$	0,482	$\chi^2 = 0,234$	0,628
HCT	38,55 (32,80-43,20)	$\chi^2 = 0,16$	0,898	$\chi^2 = 0,627$	0,429
Serbest T4	1,17 (0,77-1,55)	$\chi^2 = 0,362$	0,547	$\chi^2 = 0,307$	0,579
TSH	3,05 (0,81-8,36)	$\chi^2 = 0,013$	0,911	$\chi^2 = 0,379$	0,538

FTO geni rs9939609 polimorfizmlerine ait alleler ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki tablo 20’de verilmiştir. AKŞ, insülin, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG, HGB, HCT, serbest T4 ve TSH değerleri ile her iki allel arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 20. FTO geni rs9939609 polimorfizmlerine ait alleler ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)	A alleli Test İstatistiği	p	T alleli Test İstatistiği	p
AKŞ	87,82 (72,50-132,80)	$\chi^2 = 0,809$	0,368	$\chi^2 = 0,809$	0,368
İnsülin	17,13 (2,7-96,40)	$\chi^2 = 1,706$	0,191	$\chi^2 = 1,706$	0,191
Üre	20,48 (10,70-45,80)	$\chi^2 = 0,481$	0,488	$\chi^2 = 0,481$	0,488
Kreatinin	0,44 (0,28-0,63)	$\chi^2 = 0,013$	0,909	$\chi^2 = 0,013$	0,909
AST	25,51 (14,10-69,50)	$\chi^2 = 0,474$	0,491	$\chi^2 = 0,474$	0,491
ALT	24,80 (9,20-103,70)	$\chi^2 = 2,608$	0,106	$\chi^2 = 2,608$	0,106
Total Kolesterol	164,60 (87,00-223,00)	$\chi^2 = 0,188$	0,665	$\chi^2 = 0,188$	0,665
HDL	47,74 (27,00-85,00)	$\chi^2 = 0,026$	0,871	$\chi^2 = 0,026$	0,871
LDL	96,67 (46,00-147,00)	$\chi^2 = 0,099$	0,753	$\chi^2 = 0,099$	0,753
VLDL	19,70 (5,20-52,80)	$\chi^2 = 2,111$	0,146	$\chi^2 = 2,111$	0,146
TG	102,54 (41,00-296,00)	$\chi^2 = 1,095$	0,295	$\chi^2 = 1,095$	0,295
HGB	12,89 (10,80-14,30)	$\chi^2 = 0,047$	0,828	$\chi^2 = 0,047$	0,828
HCT	38,55 (32,80-43,20)	$\chi^2 = 0,174$	0,676	$\chi^2 = 0,174$	0,676
Serbest T4	1,17 (0,77-1,55)	$\chi^2 = 0,021$	0,884	$\chi^2 = 0,021$	0,884
TSH	3,05 (0,81-8,36)	$\chi^2 = 0,512$	0,474	$\chi^2 = 0,512$	0,474

FTO geni rs17817449 polimorfizmlerine ait alleler ile biyokimyasal parametreler incelendiğinde, G alleli ile insülin (p=0,024) ve ALT (p=0,010) değerlerinin; T alleli ile ise yalnızca insülinin (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olduğu, geri kalan diğer parametreler arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. FTO geni rs17817449 polimorfizmlerine ait alleler ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)	G alleli Test İstatistiği	p	T alleli Test İstatistiği	p
AKŞ	87,82 (72,50-132,80)	$\chi^2 = 0,057$	0,812	$\chi^2 = 0,513$	0,474
İnsülin	17,13 (2,7-96,40)	$\chi^2 = 5,086$	0,024	$\chi^2 = 9,516$	0,002
Üre	20,48 (10,70-45,80)	$\chi^2 = 1,042$	0,307	$\chi^2 = 1,096$	0,295
Kreatinin	0,44 (0,28-0,63)	$\chi^2 = 0,148$	0,701	$\chi^2 = 0,792$	0,373
AST	25,51 (14,10-69,50)	$\chi^2 = 3,557$	0,059	$\chi^2 = 0,955$	0,329
ALT	24,80 (9,20-103,70)	$\chi^2 = 6,661$	0,010	$\chi^2 = 4,561$	0,033
Total Kolesterol	164,60 (87,00-223,00)	$\chi^2 = 0,151$	0,697	$\chi^2 = 0,302$	0,583
HDL	47,74 (27,00-85,00)	$\chi^2 = 0,692$	0,405	$\chi^2 = 0,078$	0,780
LDL	96,67 (46,00-147,00)	$\chi^2 = 1,113$	0,291	$\chi^2 = 1,166$	0,280
VLDL	19,70 (5,20-52,80)	$\chi^2 = 0,783$	0,376	$\chi^2 = 0,01$	0,918
TG	102,54 (41,00-296,00)	$\chi^2 = 0,069$	0,793	$\chi^2 = 0,561$	0,454
HGB	12,89 (10,80-14,30)	$\chi^2 = 0,103$	0,748	$\chi^2 = 0,003$	0,959
HCT	38,55 (32,80-43,20)	$\chi^2 = 0,036$	0,850	$\chi^2 = 0,36$	0,548
Serbest T4	1,17 (0,77-1,55)	$\chi^2 = 0,775$	0,379	$\chi^2 = 0,302$	0,583
TSH	3,05 (0,81-8,36)	$\chi^2 = 0,012$	0,911	$\chi^2 = 0,048$	0,827

FTO geni rs9939609 polimorfizmleri ile ilişkili genotipler ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde; yalnızca AA genotipi ile insülin arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu tablo 22’de görülmektedir ($p < 0,001$).

Tablo 22. FTO geni rs9939609 polimorfizmleri ile ilişkili genotipler ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	AA Genotipi Test İstatistiği	p	TA Genotipi Test İstatistiği	p	TT Genotipi Test İstatistiği	p
AKŞ	$\chi^2 = 1,047$	0,306	$\chi^2 = 0,449$	0,503	$\chi^2 = 0,875$	0,349
İnsülin	$\chi^2 = 23,14$	<0,001	$\chi^2 = 0,162$	0,688	$\chi^2 = 1,547$	0,214
Üre	$\chi^2 = 0,001$	0,970	$\chi^2 = 0,379$	0,538	$\chi^2 = 0,002$	0,966
Kreatinin	$\chi^2 = 1,975$	0,160	$\chi^2 = 0,594$	0,441	$\chi^2 = 1,743$	0,187
AST	$\chi^2 = 0,946$	0,331	$\chi^2 = 0,695$	0,404	$\chi^2 = 0,742$	0,389
ALT	$\chi^2 = 3,228$	0,072	$\chi^2 = 0,373$	0,542	$\chi^2 = 1,393$	0,389
Total Kolesterol	$\chi^2 = 0,379$	0,538	$\chi^2 = 0,361$	0,548	$\chi^2 = 0,463$	0,496
HDL	$\chi^2 = 0,32$	0,572	$\chi^2 = 0,034$	0,854	$\chi^2 = 2,480$	0,115
LDL	$\chi^2 = 0,264$	0,607	$\chi^2 = 0,062$	0,804	$\chi^2 = 0,554$	0,457
VLDL	$\chi^2 = 0,919$	0,338	$\chi^2 = 2,733$	0,098	$\chi^2 = 1,042$	0,307
TG	$\chi^2 = 1,235$	0,266	$\chi^2 = 2,619$	0,106	$\chi^2 = 0,836$	0,360
HGB	$\chi^2 = 0,274$	0,600	$\chi^2 = 0,014$	0,905	$\chi^2 = 0,210$	0,647
HCT	$\chi^2 = 0,07$	0,792	$\chi^2 = 0,006$	0,941	$\chi^2 = 0,037$	0,848
Serbest T4	$\chi^2 = 0,391$	0,532	$\chi^2 = 0,124$	0,724	$\chi^2 = 0,979$	0,323
TSH	$\chi^2 = 0,13$	0,718	$\chi^2 = 0,059$	0,808	$\chi^2 = 2,476$	0,116

FTO geni rs17817449 polimorfizmi ilişkili genotipler ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde insülin değişkeninin bütün genotipler ile ALT değişkeninin de TT ve GG genotipleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olduğu tablo 23’de görülmektedir.

Tablo 23. FTO geni rs17817449 varyantları ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	TT Genotipi	p	TG Genotipi	p	TT Genotipi	p
	Test		Test		Test	
	İstatistiği		İstatistiği		İstatistiği	
AKŞ	$\chi^2 = 0,163$	0,686	$\chi^2 = 0,001$	0,974	$\chi^2 = 0,300$	0,584
İnsülin	$\chi^2 = 31,31$	<0,001	$\chi^2 = 7,211$	0,007	$\chi^2 = 11,78$	0,001
Üre	$\chi^2 = 0,051$	0,822	$\chi^2 = 1,040$	0,308	$\chi^2 = 1,486$	0,223
Kreatinin	$\chi^2 = 0,358$	0,550	$\chi^2 = 0,002$	0,963	$\chi^2 = 0,484$	0,487
AST	$\chi^2 = 0,534$	0,465	$\chi^2 = 0,411$	0,522	$\chi^2 = 1,269$	0,260
ALT	$\chi^2 = 4,143$	0,042	$\chi^2 = 1,138$	0,286	$\chi^2 = 4,869$	0,027
Total	$\chi^2 = 0,762$	0,383	$\chi^2 = 0,126$	0,722	$\chi^2 = 1,085$	0,297
Kolesterol						
HDL	$\chi^2 = 2,726$	0,099	$\chi^2 = 0,030$	0,862	$\chi^2 = 0,431$	0,512
LDL	$\chi^2 = 1,299$	0,254	$\chi^2 = 0,154$	0,694	$\chi^2 = 2,454$	0,117
VLDL	$\chi^2 = 1,752$	0,186	$\chi^2 = 0,053$	0,819	$\chi^2 = 0,326$	0,568
TG	$\chi^2 = 2,875$	0,090	$\chi^2 = 0,001$	0,978	$\chi^2 = 0,607$	0,436
HGB	$\chi^2 = 0,256$	0,613	$\chi^2 = 1,111$	0,292	$\chi^2 = 0,215$	0,643
HCT	$\chi^2 = 0,215$	0,643	$\chi^2 = 0,228$	0,633	$\chi^2 = 0,991$	0,319
Serbest T4	$\chi^2 = 0,514$	0,473	$\chi^2 = 1,985$	0,159	$\chi^2 = 0,326$	0,568
TSH	$\chi^2 = 0,027$	0,869	$\chi^2 = 0,574$	0,449	$\chi^2 = 0,344$	0,558

5. TARTIŞMA

Küresel ölçütte giderek artan sıklıkta ortaya çıkan obezite ve T2DM'nin yol açtığı ciddi komplikasyonlar, yaşam kalitesinin bozulması ve bu sonuçların tedavi süreçlerinde artan ekonomik yük sebebiyle çağın en önemli toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Her iki hastalıkta da genetik faktörlerin etkisi bilinmekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya çıkan bilgiler, genetik nedenleri açıklayabilmiş değildir. Frayling ve ark. (2007), FTO gen polimorfizmlerinin T2DM ile ilişkisinin BKİ'ye aracılık ettiğini ileri sürmektedir. FTO geninin BKİ üzerindeki etki mekanizmaları kesin olarak anlaşılamamakla birlikte, gen ürünlerinin mRNA, snRNA ve tRNA gibi RNA türlerinin oksidatif demetilasyonuna aracılık ettiği bulunmuştur (Jia ve ark., 2012; Wei ve ark., 2018). Bu durum, FTO'dan üretilen proteinin; muhtemelen gen ekspresyonunu, translasyon başlangıcını ve uzamasını etkileyebilen bir RNA düzenleyici molekül olarak işlediğini göstermektedir (Wei ve ark., 2018).

2-oxoglutarate bağımlı nükleik asit demetilaz'ı kodlayan FTO geninin; iştah kontrol merkezi hipotalamus bezi üzerine etkilerinin olduğu bildirilmektedir. İnsanlarda, enerji dengesi, açlık ve beslenme durumlarına etki ettiği tahmin edilmektedir (Onat ve ark., 2013).

rs9939609 ve rs17817449 FTO gen polimorfizmleri obezite fenotipi ile olan güçlü ilişkileri bakımından birçok genom çalışması ile incelenen en önemli varyantlardır (Abdelmajed ve ark., 2017).

Türk toplumunda FTO gen polimorfizmlerini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır ve sonuçları çelişkilidir. Ayrıca, literatür incelemesi yapıldığında FTO gen polimorfizmlerinin obezite ve sağlık üzerine olan etkilerinin hangi mekanizmalar ile oluştuğu henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamız Türk toplumunda fazla kilolu ve obez çocuklarda FTO gen polimorfizmleri ile insülin direnci ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilen çocukların %57,8'i kız, %42,2'si erkektir. BKİ persentil değerlerine göre %4,8'inin fazla kilolu, %95,2'sinin obez olduğu saptanmıştır. Homa-IR değerlerine göre %62,7'sinde insülin direnci olduğu tespit edilmiştir.

Obezite ile FTO geninin ilişkisi ilk olarak Kafkas toplumunda saptanmıştır. Dört binden daha fazla Sardinyalı'yı inceleyen GWAS çalışmaları; FTO geninin

rs9930506 polimorfizmi ile BKİ arasındaki güçlü ilişki tekrar ortaya çıkarmıştır (Loos ve Bouchard, 2008; Scuteri ve ark., 2007).

Frayling ve ark. (2007) İngiltere popülasyonunda, Haupt ve ark. (2008) Almanlarda, Do ve ark. (2008) Kanadalı Fransızlarda, Hubáček ve ark. (2008) Doğu Slavlarında, Rutters ve ark. (2011) Hollandalı çocuklarda, Albuquerque ve ark. (2013) Portekizli çocuklarda, İbba ve ark. (2013) Sardunyalı çocuklarda, Güçlü-Geyik ve ark. (2016) Türk yetişkinlerde ve Farah (2017) Sudanlı yetişkinlerde, Goutzelas ve ark. (2017) Yunan yetişkinlerde rs9939609 ve/veya rs17817449 ile obezite arasındaki ilişkiyi doğrularken, Abadi ve ark. (2016) Meksikalı çocuklarda rs17817449 ve rs9939609 polimorfizmleri ile obezite arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Yine, Song ve ark. (2008) Afro Amerikanlar ile yaptıkları çalışmada, obezite ile FTO rs9939609 arasında bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Bu durum etnik köken açısından çelişkili sonuçlar olduğunu ortaya koymaktadır.

İnanç (2014), Türk popülasyonunda FTO geni rs9939609 polimorfizmini araştırmış ve çalışma grubundaki obez bireylerde %67,83 oranında polimorfizm olduğunu saptamıştır. Yine TEKHARF çalışmasında FTO rs9939609 polimorfizminin obezite, metabolik sendrom ve insülin ile bağlantılı parametrelerle ilişkisi 1967 yetişkinde incelenmiş olup; Türk yetişkinlerde FTO geninin kadınlarda bağımsız olarak obeziteye; erkeklerde ise BKİ ile etkileşerek metabolik sendroma ve insülin direncine katkılarının olduğunu bulunmuştur (Onat ve ark, 2017).

Bu araştırmada katılımcıların %75,9'unun FTO geni rs9939609 ve %92,8'inin FTO geni rs17817449 polimorfizmine sahip olduğu belirlenmiş olup; önceki çalışmalardan farklı olarak; kız ve erkek çocukların cinsiyetleri ile FTO gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma Türk popülasyonunda FTO geni rs17817449 polimorfizmini araştıran ilk çalışmadır.

Bu çalışmada incelenmiş olan rs9939609 ve rs17817449 FTO gen polimorfizmleri ile obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. da Silva ve ark. (2013), Shahid ve ark. (2013), Asher Fawwad ve ark. (2015); Younus ve ark. (2017), bu çalışma ile uyumlu olarak obezite ve T2DM ilişkisini doğruladıkları çalışmalarda, rs9939609 polimorfizmine ait T allelinin, obez bireylerde AA genotipine göre, TT ve TA genotiplerinin T2DM riskini arttırdığını açıklamışlardır.

Dolayısıyla rs9939609 geni T risk allelinin ve genotiplerinin T2DM riskini arttırdığı bir kez daha doğrulanmıştır.

Majdi ve ark. (2017), rs9939609 polimorfizmi olan bireylerde insülin direnci ve TG ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir ($p < 0,05$). Bu çalışmada FTO geni rs9939609 polimorfizmi ile insülin direnci, TG ve VLDL değişkenleri arasında, literatür ile uyumlu olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Farklı etnik popülasyonlarda yapılan araştırmalara bakıldığında, FTO rs9939609 polimorfizminin allel sıklığının değişiklik gösterdiği görülmektedir. A risk allelini taşıma oranı Asya topluluklarında %17 iken, bu oranın birçok Avrupa topluluğunda %60 oranına yaklaştığı görülmektedir (Chang ve ark., 2008; Al-Attar ve ark., 2008; Karasawa ve ark., 2010). Wu ve ark. (2014), Çin'de 401 adolesanın dahil olduğu FTO polimorfizmlerinin obezite ve metabolik parametrelerle ilişkisini araştırdıkları çalışmada rs9939609'a ait en az bir risk alleleline sahip olan kişilerin, risk alleli bulundurmayan kişilere kıyasla BKİ düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada rs9939609 polimorfizmine ait A allelinin sıklığı %9,5 olarak saptanmıştır. Risk alleli sıklığının bu popülasyonda anlamlı olarak düşüklüğü FTO gen polimorfizmlerinin etnik açıdan farklılıklara sahip olduğunu işaret etmektedir. İnanç (2014), 199 kişiyi kapsayan rs9939609 polimorfizmini inceleyen çalışmasında, bu polimorfizme ait allel A sıklığını %34,42 olarak bildirmiş olup, A risk alleli sıklığını obez hastalarda %37,79, kontrol grubunda ise %28,47 olarak bulmuştur. Bu çalışmada A allelinin oranı %53 olarak bulunmuştur. İki çalışma arasında geçen zaman sürecinde artan obezite prevalansının bu oranın artışına etki ettiği düşünülmektedir.

Yapılan araştırmada FTO geni rs9939609 polimorfizmine ait A allelinin yüksek insülin direnci eğilimi ile istatistiksel olarak kuvvetli bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Çalışmamızla uyumlu olarak, Grunnet ve ark. (2009) FTO rs9999609 A alelinin yüksek AKŞ, insülin ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bazı etnik gruplarda özellikle FTO geninin rs9939609 polimorfizminin obezite ile ilişkili olduğu, obezite için riskli allelin minör A alleli olduğu gösterilmiştir (Quan ve ark., 2015). Bu çalışmada da A alleli ile obezite arasındaki ilişki doğrulanırken ($p < 0,05$), AKŞ ve insülin değişkenleri ile bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Andreasen ve ark. (2008), 6514 Danimarkalının katıldığı çalışmada rs9939609 polimorfizminin A alleleline homozigot olarak sahip olan kişilerin BKİ'sinin, T alleleline

homozigot olarak sahip olan kişilerden 1,95 kg/m² daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Luis ve ark. (2013), rs9939609 polimorfizminin, obez bireylerde TT varyantı ile insülin, TG ve insülin direnci değişkenleri ile ilişkisini ortaya koymuştur. Ağagündüz (2018)'ün yapmış olduğu çalışmada, çalışmamız ile benzer şekilde, FTO rs9939609 polimorfizminin sadece AA genotipi ile insülin değişkeninin istatistiksel olarak güçlü bir ilişkisi olduğu belirlenmiş olup ($p < 0,001$), TA ve TT genotipleri için bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0,005$). FTO geni genotiplerine göre AKŞ, kan lipid profili, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir (Ağagündüz, 2018). Bu sonuçlar çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Frayling ve ark. (2007), Hubáček ve ark. (2011), Prakash ve ark. (2011), Younus ve ark. (2017) tarafından yapılmış olan çalışmalarda, bu çalışma ile paralel olarak, FTO rs17817449 gen polimorfizminin obezite ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir.

Hubáček ve ark. (2018), Çek-Slavonik popülasyonda FTO rs17817449 SNP ile T2DM arasındaki ilişkiyi ortaya çıkardıkları çalışmada; GG genotipinin sıklığı, T2DM'de kontrollere göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0,0005$) olarak bulunmuş olup; hem T1DM hastalarında (GG - TT homozigotları, $p < 0,01$) hem de T2DM hastalarında (G taşıyıcıları - TT homozigotları, $p < 0,05$) diyabetik nefropatinin gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. GG ve TT genotipleri karşılaştırıldığında ise; sadece T2DM hastalarında diyabetik nöropati gelişimini öngörmüştür ($p < 0,01$). FTO genotipi ile retinopati gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada insülin direnci üzerinden T2DM riski ile FTO gen polimorfizm ilişkileri belirlenmiş olup diyabetik nöropati ve retinopati açısından bir değerlendirme yapılmamıştır.

rs17817449 polimorfizminin fenotip üzerine olan genetik etkileri incelendiğinde üç allel arasında önemli farklılıklar olduğu belirlenmiştir (Younus ve ark., 2017). BKİ, insülin ve LDL değişkenlerinin en yüksek değerlerinin TT alelinde ve en düşük değerlerinin GG alelinde olduğu, HDL değişkeninin ise GG alelinde yüksek, TT alelinde düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (Stratigopoulos ve ark., 2008). FTO geni, peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- α 'yı (PPAR- α) stimüle eder. Bu uyarı, A-I ve A-II apoproteinlerinin, karaciğerden HDL sekresyonunu artıran hepatik

ekspresyonunu yükseltir (Bravard ve ark. 2013). Bu durum FTO gen polimorfizmlerini taşıyan kişilerin diyabetten korunması ve diyabet yönetimi için yeni stratejiler geliştirmeye yol açabilir.

Al-Ogaidi ve ark. (2019), Iraklı hamile kadınlarda FTO rs17817449 polimorfizmi ile maternal obeziteyi ve metabolik biyobelirteçleri inceledikleri çalışmada, GG genotipine sahip katılımcıların, fazla kilolu/obez olma olasılığını önemli ölçüde arttırdığını, vaka grubunda daha yüksek maternal BKİ, total kolesterol ve LDL ile ilişkilendirmişlerdir. Yine Barseem ve ark. (2019), Mısırlı 120 obez çocuğun olduğu vaka grubu ile 120 çocuktan oluşan kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada; FTO rs17817449 polimorfizminin hem obezite hem de insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olduğunu; FTO rs17817449 G alelinin yüksek BKİ, açlık glikozu, açlık insülin ve insülin direnci ile pozitif olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır (p <0.001).

Rojas ve ark. (2018), genç Şilililerde 96 kişiyi dahil ettikleri çalışmada; antropometrik değişkenler ile FTO rs17817449 polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirlemişlerdir.

Ślezak ve ark. (2018) FTO gen polimorfizmlerinin metabolik sendrom riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmış olup; rs1421085, rs17817449, rs1558902 ve rs9939609 polimorfizmlerinin metabolik sendrom riski ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır.

Bu çalışmada rs17817449 allelleri ile insülin direnci arasındaki fark G ve T allelleri bakımından (p<0,005); rs17817449 genotipleri ile insülin direnci arasındaki fark, TT genotipinde (p=<0,001), TG genotipinde (p=0.005) ve GG genotipinde (p=0,004) olmak üzere bütün genotiplerde istatistiksel olarak önemlidir.

Moselhy ve ark. (2017), Suudi popülasyonda FTO rs17817449'un TT genotipinin yüksek BKİ ile ilişkisinin GG genotipinden daha güçlü olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, FTO rs17817449 polimorfizmi ile AKŞ arasında bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda da yine bu sonuca paralel olarak FTO rs17817449 polimorfizmi, allelleri ve genotipleri ile AKŞ arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Ramos ve ark. (2011), Brezilya'da yaptıkları çalışmada postmenapozal kadınlarda rs9939609 yüksek kan şekeri ve LAP indeksiyle ilişkili olduğunu ortaya

çıkarmışlardır. Bu sonuca göre postmenapoz döneminde AA genotipine sahip bireylerde kardiyovasküler risk ve diyabet riskinin artabileceğini belirtmişlerdir.

Hubáček ve ark. (2015) FTO rs17817449 ile total kolesterol, HDL, TG gibi biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır. Yine Hubáček ve ark. (2018) FTO rs17817449 ile dislipidemi arasında bir ilişki olmadığını tekrar tespit etmişlerdir. Bu çalışmada FTO rs17817449 polimorfizmi ile yalnızca HDL değişkeni için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup ($p=0,042$), risk allelleri ve genotipleri ile HDL arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Khella ve ark. (2017) FTO rs9939609 AA varyantına sahip olan kişilerde, TT varyansına göre HDL seviyesinin daha az olduğunu ve şaşırtıcı bir şekilde ALT seviyesinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızın sonuçları da FTO rs17817449 polimorfizminin TT varyantı ile ALT düzeyi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$). Ancak AST düzeyi ile bir ilişki saptanmadığı için karaciğer hastalıkları riski açısından daha geniş populasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, FTO rs9939609 ve rs17817449 polimorfizmlerinin insülin direnci ve obezite ile göstermiş olduğu ilişkiyi açıklamakla birlikte; bu iki polimorfizmin obezite, insülin direnci ve dolayısıyla T2DM risklerinin bir belirleyicisi olabileceği fikrini destekler niteliktedir. Obezite ve insülin direncinin başlıca nedenleri ve FTO'da var olan polimorfizmler ile çocuklarda BKİ / obezite - insülin direnci arasındaki ilişkilerin nedenlerinin ortaya konulması için, daha yüksek istatistiksel güce sahip olan daha kapsamlı örneklem büyüklükleri araştırılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türk çocuklarında rs9939609 ve rs17817449 FTO gen polimorfizmleri ile BKİ, insülin direnci ve bazı biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkileri belirlemeye yönelik yapılan çalışma sonuçlarının özeti aşağıda verilmiştir.

- 1- Çocukların %57,8'i kız, %42,2'si erkektir.
- 2- BKİ persentil değerlerine göre %4,8'inin fazla kilolu, %95,2'sinin obezdir.
- 3- HOMA-IR değerlerine göre %62,7'sinde insülin direnci olup, %37,3'ünde insülin direnci yoktur.
- 4- Çocukların cinsiyetlerine göre insülin direnci sıklıklarının dağılımı değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur ($p>0,05$).
- 5- İnsülin direnci olan çocuklarda AKŞ, insülin ve ALT değişkenleri, insülin direnci olmayan çocuklara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir ($p<0,05$).
- 6- Üre, kreatinin, AST, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG (trigliserit), hemoglobin, hematokrit, serbest T4 ve TSH değerleri ise insülin direnci olan ve olmayan çocuklar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0,05$).
- 7- Katılımcıların % 75,9'u FTO geni rs9939609 ve %92,8'i FTO geni rs17817449 polimorfizmine sahiptir.
- 8- Çocuklar FTO geni rs9939609 allelleri açısından değerlendirildiğinde; %40,2'si A alleleline ve %59,8'i T alleleline sahiptir. Yine aynı gen polimorfizmi için %41'i AA genotipine, %30,1'i TA genotipine ve %4,8'i TT genotipine sahiptir.
- 9- FTO geni rs17817449 polimorfizmi genotip ve allel sıklıklarına göre %32,5'i G alleleline ve %60,2'si T alleleline; %43,4'ü TT genotipine, %38,6'sı TG genotipine, %9,6'sı GG genotipine sahiptir.
- 10- Çocukların FTO geni rs9939609 polimorfizm durumları ile insülin direnci arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,001$).
- 11- Çocukların FTO geni rs9939609 polimorfizm durumları ile insülin direnci arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,005$).
- 12- rs9939609 allelleri ile insülin direnci ilişkisi incelendiğinde A alleli istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir ($p<0,001$).
- 13- rs9939609 genotipleri ile insülin direnci arasındaki fark AA genotipi açısından istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,001$).

14- rs17817449 allelleri ile insülin direnci arasındaki fark G ve T allelleri bakımından istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,005$).

15- rs17817449 genotipleri ile insülin direnci arasındaki fark, TT genotipinde ($p<0,001$), TG genotipinde ($p=0,005$) ve GG genotipinde ($p=0,004$) olmak üzere bütün genotiplerde istatistiksel olarak önemlidir.

16- FTO rs9939609 polimorfizmi ile insülin ($p<0,001$), VLDL ($p=0,001$) ve trigliseritlerin ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir. Diğer biyokimyasal parametreler olan AKŞ, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL, hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), serbest T4 ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$). FTO rs17817449 polimorfizmi ile HDL değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,042$).

17- Glikoz, insülin, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG, HGB, HCT, serbest T4 ve TSH değerleri ile her iki allel arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

18- FTO geni rs17817449 polimorfizmlerine ait olan, G alleli ile insülin ($p=0,024$) ve ALT ($p=0,010$) değerlerinin; T alleli ile ise yalnızca insülinin ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olup, geri kalan diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktur.

19- FTO geni rs9939609 polimorfizmleri ile ilişkili genotiplerden yalnızca AA genotipi ile insülin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,001$).

20- FTO geni rs17817449 polimorfizmi ilişkili genotipler ile insülin değişkeni bütün genotipler ile ALT değişkeni de TT ve GG genotipleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahiptir.

21- Çocukların BKİ persantil durumu ile FTO rs9939609 polimorfizmi ($r= -0,268$; $p<0,001$) ve A alleli ($r= -0,239$; $p<0,001$) arasında negatif yönlü bir korelasyon vardır.

22- Çocukların BKİ persantil durumu ile FTO rs17817449 polimorfizmi ($r= -0,372$; $p=0,001$) ve T alleli ($r= -0,277$; $p<0,05$) arasında negatif yönlü bir korelasyon vardır.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir.

- FTO gen polimorfizmi olan çocukların obezite, insülin direnci ve T2DM riskinin yüksek olduğu düşünüldüğünde, rutin çocuk muayenelerinde bu

gen polimorfizmlerinin araştırılması ve multidisipliner yaklaşımla birlikte diyetisyene yönlendirilerek koruyucu önlemlerin alınması gerekebilir.

- Obezite ile ilişkili, riskli genotiplere sahip çocukların genetik yatkınlığı da göz önünde bulundurularak, normal bir ağırlığa sahip olsalar dahi yeterli ve dengeli beslenme ile fiziksel aktiviteye teşvik edilmeleri önerilmektedir.
- Risk allellere sahip genotipi olan çocukların, BKİ persentil değerlerinin risk alleli taşımayanlara göre daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, bu çocukların özellikle beslenme ile aldıkları enerji ve makro besin öğeleri alımlarını dengelemeleri gerekebilir.
- Trigliserit düzeyleri ile FTO rs9939609 polimorfizmi arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda; bu polimorfizme sahip olan çocuklara ve ailelerine diyetisyen yardımıyla sağlıklı beslenme eğitimleri verilerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltılması önerilmektedir.
- ALT değerleri ile FTO rs17817449 risk allelleri ve genotipleri arasındaki ilişki baz alınarak, gelecek çalışmalarda özellikle alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile bu gen polimorfizmlerinin araştırılması gelecek çalışmalara ışık tutacaktır.

Günümüzde çocukluk dönemi başta olmak üzere, tüm yaş gruplarını etkileyen obezite, diyabet gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisi küresel açıdan büyük önem taşımaktadır. Obezite ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişki bilinmekte olup, bu polimorfizmlerin önceden tespit edilmesi obezite ve ilişkili hastalıklardan korunmada sağlıklı bir alternatif olabilmektedir. Ancak, böyle bir uygulamanın toplum geneline yaygınlaştırılması için bu alandaki çalışmaların artırılması gerekmektedir. Bu bilgiler ışığında, yapılan literatür taramasında FTO geni ve obezite ilişkisinin güncel bir konu olarak yurt dışında sıklıkla çalışılmakta olduğu gözlenmiştir. Fakat ülkemizde, özellikle çocuk yaş grubunda insülin direnci ile obezite ve FTO gen polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla FTO geninin obezite ve ilişkili parametreler üzerindeki etkilerini ortaya koymak oldukça önemlidir. Bu nedenle; bu çalışma sonucunda FTO rs9939609 ve rs17817449 gen polimorfizmleri, risk allelleri ve genotipleri ile çocukluk çağı obezitesi ve insülin direnci ilişkisinin belirlenmesi

çalışmanın özđün değerini oluşturmaktadır. Aynı zamanda çalışmanın verilerinden yola çıkarak, obez ocuklarda FTO gen polimorfizmlerinin insülin direnci riskini artırması sebebiyle, bu polimorfizmlerin tespit edildiği durumlarda, çocukların ve ailelerinin multidisipliner yaklaşım ile birlikte diyetisyene yönlendirilerek, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteye teşvik edilmesinin yararlı olabileceği öngörülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abadi A, Peralta-Romero J, Suarez F, et al. Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican children. *Obesity*. 2016;24(9):1989-1995.
- Abdelmajed SS, Youssef M, Zaki ME, Hassan NAM, Ismail S. Association analysis of FTO gene polymorphisms and obesity risk among Egyptian children and adolescents. *Genes Dis* 2018;92:37-50.
- Ağagündüz D. “Yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen” polimorfizmi ile adipozite, iştah ve beslenme durumu arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora tezi, 2018;135.
- Ahluwalia SC, Tisnado DM, Walling AM, Dy SM, Asch SM, Ettner SL, Kim B, Pantoja P, Schreiber-Baum HC, Lorenz KA. Association of Early Patient-Physician Care Planning Discussions and End-of-Life Care Intensity in Advanced Cancer. *J Palliat Med* 2015;18(10):834-841.
- Ahmad T, Lee IM, Pare G, Chasman DI, Rose L, Ridker PM, Mora S. Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women. *Diabetes Care* 2011;34:675–680.
- Al-Attar, SA, Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregaard P, Anand, SS, Yusuf S, Zinman B, Harris SB, Hanley AJ, Connelly PW, Huff MW, Hegele RA. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi ethnic sample. *Cardiovasc Diabetol*, 2008;7:5.
- Al-Ogaidi SO, Abdulsattar SA, Al-Dulaimi HMJ. FTO rs17817449 Gene Polymorphism as a Predictor for Maternal Obesity in Iraqi Pregnant Women. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019;10(4);678-683.
- Albuquerque D, Nobrega C, Manco L. Association of FTO polymorphisms with obesity and obesity-related outcomes in Portuguese Children. *PLoS One* 2013;8(1).
- Alpcan A, Durmaz ŞA. Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi. *Turk J Clin Lab*. 2015;6(1):30–8.
- Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Rasmussen SS, Clausen JO, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen L, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, 2008;57(1):95-101.
- Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 2018;23(2):149-157.

- Barseem NF, El Ella SSA, Tawfik MA, El-Nehrawy RR. The Potential Implication of FTO rs17817449 Gene Polymorphism On BMI Mediated Risk For Type2 Diabetes Among Obese Egyptian Children And Adolescents. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 2019. DOI: 10.2174/1871530319666190101124751.
- Bilge U, Gültekin G, Bilgin M, Ünlüoğlu İ. Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) Değerleri ile Glomerüler Filtrasyon Hızları Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Çalışma. *Ankara Med J*, 2015;15(4):220-225.
- Boissel S, Reish O, Proulx K, Kawagoe-Takaki H, Sedgwick B, Yeo GS, Meyre D, Golzio C, Molinari F, Kadhom N, Etchevers HC, Saudek V, Farooqi IS, Froguel P, Lindahl T, O'Rahilly S, Munnich A, Colleaux L. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *Am J Hum Genet*. 2009;10;85(1):106-11.
- Bothou C, Beuschlein F, Spyroglou A. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review. *Diabetes Metab*. doi: 10.1016/j.diabet.2019.02.003.
- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322(21):1477-82.
- Bozkaya ÖG. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 2009;18(2):47-53.
- Bravard A, Veilleux A, Disse E, Laville M, Vidal H, Tchernof A, Rieusset J. The expression of FTO in human adipose tissue is influenced by fat depot, adiposity, and insulin sensitivity. *Obesity* 2013;21:1165-1173.
- Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. *Nutrition and Metabolic Insights*, 2019;12:1178638819831712.
- Chang YC, Liu PH, Lee WJ, Chang TJ, Jiang YD, Li HY, Kuo SS, Lee KC, Chuang LM. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes*. 2008;57(8):2245-52.
- Cheryl F, Carroll M, Ogder C. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents Aged 2-19 Years: United States, 1963-1965 Through 2013-2014. *Natl Health Stat Report*, 2016.
- Çatlı G, Büyükgebiz A. Çocuk ve ergenlerde obezite: Tanım ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2015;11(3):7-21.

- Da Silva CF, Zandoná MR, Vitolo MR, Campagnolo PDB, Rotta LN, Almeida S, Mattevi VS. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. *BMC Med. Genet.* 2013;14 (34).
- De Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, Pacheco D, Sagrado MG, Primo D. Effects of rs9939609 gene variant in FTO gene on weight loss and cardiovascular risk factors after biliopancreatic diversion surgery. 2012;16(6):1194-8.
- Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol.* 2019;10:80.
- Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoœur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Le Stunff C, Bougnères P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chèvre JC, Froguel P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39(6):724-6.
- Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, Pérusse L, Vohl MC, Engert JC. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes* 2008;57:1147-1150.
- Farah TMI. Association of Body Mass Index and Obesity Related FTO gene (rs17817449, rs8043757 and 8063946) polymorphisms in Obese Adults. Omdurman Islamic University Clinical Chemistry, Sudan. *Yüksek lisans tezi.* 2017;40.
- Farooqi S, O’Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2006; 27:710-18.
- Fawwad A, Siddiqui IA, Zeeshan NF, Shahid SM, Basit A. Association of SNP rs9939609 in FTO gene with metabolic syndrome in type 2 diabetic subjects. *Pak J Med Sci* 2015;31(1):140–145.
- Fischer J, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, Rütger U. Inactivation of the FTO gene protects from obesity. *Nature*, 2009;458(7240):894-898.
- Fonseca ACP, Mastrorardi C, Johar A, Arcos-Burgos M, Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2017;31(10):1549-1561.
- Forsythe E, Beales PL. Bardet–Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012; 21:8–13.

- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JRB, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CF, Knight B, Patch A-M, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin M-R, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CNA, Doney ASF, Morris AD, Smith GD, The Wellcome Trust Case Control Consortium, Hattersley AT, McCarthy MI. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* 2007;316(5826):889-894.
- Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, Levine AS, Lindblom J, Schiöth HB. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*, 2008;149(5):2062-2071.
- Goutzelas Y, Kotsa K, Vasilopoulos Y, Tsekmekidou X, Stamatis C, Yovos JG, Sarafidou T, Mamuris Z. Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults. *Gene* 2017;613:10-13.
- Groop, L. From fused toes in mice to human obesity. *Nat Genet*, 2007; 39, 706–707.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
- Grunnet LG, Nilsson E, Ling C, Shisen T, Pedersen O, Groop L, Vaag A, Poulsen P. Regulation and function of FTO mRNA expression in human skeletal muscle and subcutaneous adipose. *Diabetes* 2009;58:2402-2408.
- Güçlü-Geyik F, Onat A, Yüzbaşıoğulları AB, Çoban N, Can G, Lehtimäki T, Erginel-Ünaltuna N. Risk of obesity and metabolic syndrome associated with FTO gene variants discloses clinically relevant gender difference among Turks. *Mol Biol Rep* 2016; 43:485–494.
- Han Z, Niu T, Chang J, Lei X, Zhao M, Wang Q, Cheng W, Wang J, Feng Y, Chai J. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*. 2010; 464:1205–9.
- Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Obez Çocuklarda İnsülin Direnci. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2015;11(3):49-59.
- Haupt A, Thamer C, Machann J, Kirchhoff K, Stefan N, Tschritter O, Machicao F, Schick F, Häring HU, Fritsche A. Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. *Obesity* 2008;16:1969–1972.

- Hebebrand J, Hinney A: Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18: 83–94.
- Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A. Molecular Genetic Aspects of Weight Regulation. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(19): 338–44.
- Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*, 2010;10:498–505.
- Henstridge DC, Abildgaard J, Lintegaard B, Febbraio MA. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. *Br J Pharmacol*. 2019;1–15.
- Hu F. Genetic predictors of obesity. In: Hu F, ed. *Obesity Epidemiology*. New York City: Oxford University Press, 2008; 437–460.
- Hubacek JA, Bohuslavova R, Kuthanova L, Kubinova R, Peasey A, Pikhart H, Marmot MG, Bobak M. The FTO gene and obesity in a large eastern european population sample: the hapiee study. *Obesity* 2008;16:2764–2766.
- Hubacek JA, Dlouha D, Lanska V, Adamkova V. Lack of an association between three tagging SNPs within the FTO gene and smoking behavior. *Nicotine & tobacco research*, 2011;14(8):998-1002.
- Hubacek JA, Dlouha D, Klementova M, Lanska V, Neskudla T, Pelikanova T. The FTO variant is associated with chronic complications of diabetes mellitus in Czech population. *Gene* 2018;642:220–224.
- Hubáček J.A, Pikhart H. Peasey A, Kubínová R, Bobák M. Nobody is perfect: comparison of the accuracy of PCR-RFLP and KASP™ method for genotyping. ADH1B and FTO polymorphisms as examples. *Folia Biol* 2015;61:156–160.
- Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 2015;33(7):673–89.
- Ibba A, Pilia S, Zavattari P, Loche A, Guzzetti C, Casini MR, Minerba L, Loche S. The role of FTO genotype on eating behavior in obese Sardinian children and adolescents. *J Pediatr Endocr Met* 2013; 26(5-6): 539–544.
- İnanç M. Obez hastalarda MC4R (ekzon) ve FTO (1.intron) geninde mutasyon ve polimorfizm araştırması. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi. 2014.
- Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2012;7(12): 885–887.

- Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, Toriyama S, Oizumi T, Susa S, Kameda W, Wada K, Muramatsu M, Fukao A, Kubota I, Kawata S, Kayama T, Kato T. Association of the common fat mass and obesity associated (FTO) gene polymorphism with obesity in a Japanese population, *Endocr J*, 2010;57, 293–301p.
- Khella MS, Hamdy NM, Amin AI, El-Mesallamy HO. The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case-control study. *BMC medical genetics*, 2017;18(1):101.
- Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics* (Edition 20.). Philadelphia, PA: Elsevier. 2016.
- Koves IH, Roth C. Genetic and Syndromic Causes of Obesity and its Management. *Indian J Pediatr* 2018;85(6):478–485.
- Larder R, Cheung MM., Tung YL, Yeo GS. Coll AP. Where to go with FTO? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2011;22(2):53-59.
- Laursen TL, Hagemann CA, Wei C, Kazankov K, Thomsen KL, Knop FK, Grønbæk H. *World J Hepatol* 2019;11(2): 138-149.
- Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. *Ann N Y Acad Sci*. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. doi: 10.1111/nyas.14107. 2019.
- Li S, Zhao JH, Luan J, Ekelund U, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Loos RJ. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 2<0,001 men and women from EPIC- Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2010;7:e1000332.
- Liu AL, Xie HJ, Xie HY, Liu J, Yin J, Hu JS, Peng CY. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics* 2017; 18:89.
- Llewellyn, A., Simmonds, M., Owen, C. G., & Woolacott, N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2016;17(1):56-67.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015;518:197-206.
- Lonetti A, Fontana MC, Martinelli G, Iacobucci I. Single nucleotide polymorphisms as genomic markers for high-throughput pharmacogenomic studies. *Microarray Technology*. Springer, 2016;143-159.
- Loos R, Bouchard C. FTO: The first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity reviews*, 2008;9(3):246-250.

- Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO-the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(1):51-61.
- López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M, Sebastiani G, de Zegher F, Dunger DB, Ibáñez L. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1501-5.
- Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, Fuente B, Sagrado MG, Primo D, Mambrilla MR. Role of the rs9939609 gene variant of FTO on cardiovascular risk factors and adipokines levels in naive patients with diabetes mellitus type 2. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2013;33(4):202–206.
- Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159:35-44.
- Maffeis C, Morandi A. Body composition and insulin resistance in children. 2018;72:1239–1245.
- Maggio V, Grañana NE, Richaudeau A, Torres S, Giannotti A, Suburo AM. Behavior problems in children with specific language impairment. *J Child Neurol* 2014;29(2):194-202.
- Majdi MA, Mohammadzadeh NA, Lotfi H, Mahmoudi R, Alipour FG, Shool F, Moghanloo MN, Porfaraj S, Zarghami N. Correlation of Resistin Serum Level with Fat Mass and Obesity-Associated Gene (FTO) rs9939609 Polymorphism in Obese Women with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11(2):715-720.
- Marginean CO, Marginean C, Melit LE. New Insights Regarding Genetic Aspects of Childhood Obesity: A Minireview. *Front. Pediatr.* 2018;6:271.
- Marther KJ, Steinberg HO, Baron AD. Insulin resistance in the vasculature. *Clin Invest.* 2013; 123(3):1003–1004.
- Moselhy SS, Alhetari YA, Iyer A, Huwait EA, AL-Ghamdi MA, AL-Ghamdi S, Balamash KS, Basuni AA, Alama MN, Kumosani TA, Yaghamoor SS. Analysis of SNPs of MC4R, GNB3 and FTO gene polymorphism in obese Saudi subjects. *African Health Sciences* 2017;17: 4.
- Mutch DM, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet.* 2006;2(12):e188.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
- Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2018.

- Onat A, Yuksel M, Koroglu B, Gumrukcuoglu HA, Aydin M, Cakmak HA, Karagoz A, Can G. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2013;41(5): 373-378.
- Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A, Altay S. *TEKHARF 2017 tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük*. 1. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık. 2017;151.
- Ökdemir D, Esen İ. Çocukluk Çağı Obezitesinden Korunma ve Tedavi Yaklaşımları. *Firat Med J*, 2018;23:100-105.
- Öncü İ. Çocukluk çağı obezitesinde metabolik parametrelerin diyet ve egzersizle ilişkisi. T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Uzmanlık Tezi. 2009; 21.
- Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Klasmat Matbaacılık*. Ankara, 2008;13.
- Peter T, Ausmeier K, Ruther U. Cloning of Fatso (FTO), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mammalian Genome*, 1999;10(10): 983- 986.
- Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of Skeletal Muscle Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(5):11-18.
- Prakash J, Srivastava N, Awasthi S, Agarwal CG, Natu SM, Rajpal N, Mittal B. Association of FTO rs17817449 SNP with obesity and associated physiological parameters in a north Indian population. *Annals of human biology*, 2011;38(6):760-763.
- Ramos RB, Casanova GK, Maturana MA, Spritzer PM. Variations in the fat mass and obesity-associated FTO gene are related to glucose levels and higher lipid accumulation product in postmenopausal women from southern Brazil. *Fertil Steril* 2011;96(4):974-9.
- Rohde K, Keller M, Poulsen LC, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism* 2019;92:37-50.
- Rojas AG, Muñoz SB, Muñoz CB, Rojas GR, Andrade JLM, Valles AP. Polimorfismo rs17817449 del Gen FTO y su Influencia en Variables Antropométricas de Jóvenes Chilenos. *Int. J. Morphol* 2018;36(4):1280-1284.
- Russo B, Picconi F, Malandrucco I, Frontoni S. Flavonoids and Insulin-Resistance: From Molecular Evidences to Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
- Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F, Mariman E, Westerterp-Plantenga MS. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a dutch children cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):939-942.

- Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 2012;367:1387–96.
- Quan LL, Wang H, Tian Y, Mu X, Zhang Y, Tao K. Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015;19(4):614-623.
- Schork NJ. Genetics of complex disease: approaches, problems, and solutions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;156(4):103-109.
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrú M, Usala G. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS genetics*, 2007;3(7):115.
- Semerci CN. Obezite ve Genetik. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46(4):353-359.
- Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: A mechanistic review. *Archives of pharmacal research*, 2019;42(5):383-392.
- Shahid A, Rana S, Saeed S, Imran M, Afzal N, Mahmood S. Common variant of FTO gene, rs9939609 and obesity in Pakistani females. *BioMed research international*, 2013;324093:7p.
- Shishodia S. Inhibition and mechanistic studies of FTO. University of Oxford. England, PhD Thesis, 2017;4.
- Ślęzak R, Leszczyński P, Warzecha M, Łaczmanski Ł, Misiak B. Assessment of the FTO gene polymorphisms in male patients with metabolic syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 2018;27(11):1581-1585.
- Song Y, You NC, Hsu YH, Howard BV, Langer RD, Manson JE, Nathan L, Niu T, F Tinker L, Liu S. FTO polymorphisms are associated with obesity but not diabetes risk in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(11):2472-80.
- Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, Watson E, Hattersley AT, McCarthy MI, Zeltser LM, Chung WK, Leibel RL. Regulation of FTO/FTM gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(4):1185-1196.
- Sun J, Wang Y, Zhang X, He H. The effects of metformin on insulin resistance in overweight or obese children and adolescents: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14249.


- Tanrıverdi DÇ. Adölesan dönemdeki obez çocuk hastaların tp-e intervalinin sağlıklı çocukların tp-e intervali ile karşılaştırılması, obez çocuklardaki tp-e intervalinin insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2018;3.
- TEMĐ Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018;11-19.
- Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev* 2017;28(2):379-405.
- Türk Hematoloji Derneği. Genetik Terimler Sözlüğü. URL: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/723/genetik-terimler-sozlugu.pdf> Son Erişim Tarihi: 27.05.2019.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel sağlık hizmetleri genel müdürlüğü, Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı (2010-2014).
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu. 1st ed. Irmak H, Kesici C, Kahraman N, editors. Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık. 1-121, 2011.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye çocukluk çağı (7-8 Yaş) şişmanlık araştırması (Cosı-Tur). 1st ed. Özkan S, Yardım N, Özcebe H, Bosı Bağcı T, editors. Ankara; 2014.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye çocukluk çağı (7-8 Yaş) şişmanlık araştırması (Cosı-Tur). 1st ed. Özcebe H, Bosı Bağcı T, Yardım MS, Yardım N editors. Ankara; 2017.
- Vettori A, Pompucci G, Paolini B, Ciondolo ID, Bressan S, Dünder M, Kenanoğlu S, Unfer V, Bertelli M, Geneob Project. Genetic background, nutrition and obesity: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019;23:1751-1761.
- Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: A comparative review. *Am J Clin Nutr* 2000;71:(6):1387-9.
- Wåhlén K, Sjölin E, Hoffstedt J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *Journal of lipid research*, 2008;49(3):607-611.
- Wei J, Liu F, Lu Z, Fei Q, Ai Y, He PC, Shi H, Cui X, Su R, Klungland A, Jia G, Chen J, He C. Differential m6A, m6Am, and m1A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm. *Mol Cell* 2018;71:973–985.

- WHO. Obesity, E.C.O.C., WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity Conference Report. 2007.
- WHO. Obesity and overweight, Fact sheet Updated August 2014 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim Tarihi: 12.06.2019.
- WHO. Obesity. 2018a. <https://www.who.int/topics/obesity/en/> Erişim Tarihi: 12.06.2019.
- WHO. Obesity and overweight. 2018b. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim Tarihi: 13.06.2019.
- Wood, B. Wiley-Blackwell encyclopedia of human evolution. John Wiley&Sons. 2011.
- Wu J, Xu J, Zhang Z, Ren J, Li Y, Wang J, Cao Y, Rong F, Zhao R, Huang X, Du J. Association of FTO Polymorphisms with Obesity and Metabolic Parameters in Han Chinese Adolescents, PLoS ONE, 2014;9(6):e98984.
- Yang J, Loos RJ, Powell JE, Medland SE, Speliotes EK, Chasman DI, Rose LM, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Mägi R, Waite L, Smith AV, Yerges-Armstrong LM, Monda KL, Hadley D, Mahajan A, Li G, Kapur K, Vitart V, Huffman JE, Wang SR, Palmer C, Esko T, Fischer K, Zhao JH, Demirkan A, Isaacs A, Feitosa MF, Luan J, Heard-Costa NL, White C, Jackson AU, Preuss M, Ziegler A, Eriksson J, Kutalik Z, Frau F, Nolte IM, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Hottenga JJ, Jacobs KB, Verweij N, Goel A, Medina-Gomez C, Estrada K, Bragg-Gresham JL, Sanna S, Sidore C, Tyrer J, Teumer A, Prokopenko I, Mangino M, Lindgren CM, Assimes TL, Shuldiner AR, Hui J, Beilby JP, McArdle WL, Hall P, Haritunians T, Zgaga L, Kolcic I, Polasek O, Zemunik T, Oostra BA, Junttila MJ, Grönberg H, Schreiber S, Peters A, Hicks AA, Stephens J, Foad NS, Laitinen J, Pouta A, Kaakinen M, Willemsen G, Vink JM, Wild SH, Navis G, Asselbergs FW, Homuth G, John U, Iribarren C, Harris T, Launer L, Gudnason V, O'Connell JR, Boerwinkle E, Cadby G, Palmer LJ, James AL, Musk AW, Ingelsson E, Psaty BM, Beckmann JS, Waeber G, Vollenweider P, Hayward C, Wright AF, Rudan I, Groop LC, Metspalu A, Khaw KT, van Duijn CM, Borecki IB, Province MA, Wareham NJ, Tardif JC, Huikuri HV, Cupples LA, Atwood LD, Fox CS, Boehnke M, Collins FS, Mohlke KL, Erdmann J, Schunkert H, Hengstenberg C, Stark K, Lorentzon M, Ohlsson C, Cusi D, Staessen JA, Van der Klauw MM, Pramstaller PP, Kathiresan S, Jolley JD, Ripatti S, Jarvelin MR, de Geus EJ, Boomsma DI, Penninx B, Wilson JF, Campbell H, Chanock SJ, van der Harst P, Hamsten A, Watkins H, Hofman A, Witteman JC, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Zillikens MC, Kiemeny LA, Vermeulen SH, Abecasis GR, Schlessinger D, Schipf S, Stumvoll M, Tönjes A, Spector TD, North KE, Lettre G, McCarthy MI, Berndt SI, Heath AC, Madden PA, Nyholt DR, Montgomery GW, Martin NG, McKnight B, Strachan DP, Hill WG, Snieder H, Ridker PM, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Frayling TM, Hirschhorn JN, Goddard ME, Visscher PM. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. Nature. 2012 Oct 11;490(7419):267-72.

- Yaribeygi H, Atkin SL, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *Journal of cellular physiology*, 2019;234(8):12385-12392.
- Younus LA, Algenabi AHA, Abdul-Zhara MS, Hussein MK. FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population. *Gene* 2017;627:79-84.
- Zermeño-Rivera JJ, Astocondor-Pérez JP, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Orozco-Castellanos R, Figuera LE, Gutiérrez-Amavizca BE. Association of the FTO gene SNP rs17817449 with body fat distribution in Mexican women. *Genet Mol Res* 2014;13(4):8561-7.
- Zhao J, Grant SF. Genetics of childhood obesity. *J Obes* 2011;2011:845148.
- Zhao X, Yang Y, lo BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and Obesity: Mechanisms of association. *Curr Diab Rep* 2014;14:486.
- Zhang X, Qi Q, Zhang C, Smith SR, Hu FB, Sacks FM, Bray GA, Qi L. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST trial. *Diabetes* 2012;61:3005–11.

EKLER

Ek 1: Etik kurul kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1699-1865-54

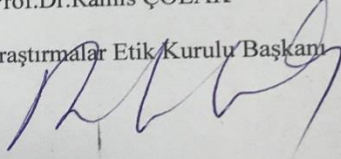
21 .01.2019

Sayın Dr. Öğr.Üye. Mehtap ÜNLÜ SOĞÜT

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda FTO Gen Polimorfizmlerinin İnsülin Direnci ile İlişkisi** başlıklı OMÜ KAEK 2018/269 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 25.06.2018 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



Ondokuz mayis Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel:(0362)3121919/2782 -4576007 Omutack@gmail.com
Hastane içi 1.Kat (Özel servis karşısı) Atakum/SAMSUN

Ek 2: Samsun SBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 33646832-702.99
Konu : TUEK Kararı (Diyetisyen Merve
KÖKSAL)

TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU

Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Kararları	Oturum Tarihi	Oturum sayısı
	08.01.2019	2019/ 01

Karar Sayısı TUEK 1-2019 BADK/1-4

Hastanemiz Beslenme ve Diyet Kliniği'nde planlanan ve Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'ÜN sorumlu araştırmacısı olduğu, Hastanemizde diyetisyen olarak görev yapan Merve KÖKSAL'ın yüksek lisan tezi olarak planlanan "**Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda FTO Gen Polimorfizmlerinin İnsülin Direnci İle İlişkisi**" isimli çalışmasına ait başvuru formu ve ekleri Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurul'unda incelenerek uygun görülmüş olup, çalışmanın yürütülmesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunda onaylanmıştır.

TUEK ÜYELERİ	
Uzm. Dr. Eda TÜRE (Başhekim V.)	İMZA
Prof. Dr. Süleyman Sırrı KILIÇ (Eğitim Koordinatörü)	İMZA
Doç. Dr. Özgür GÜNAL	İMZA
Doç. Dr. Mehmet Derya DEMİRAĞ	İMZA
Doç. Dr. Abdulkadir ÖZGÜR	İMZA
Doç. Dr. Murat YÜCEL	İMZA
Doç. Dr. Zahide DOĞANAY	İMZA

e-İmzalıdır.
Uz. Dr. Eda TÜRE
Başhekim V.

Kadıköy Nh. Barış Bul. No:199 İlkadım/SAMSUN

Telefon: Faks No:

e-Posta: zehra.katkay@saglik.gov.tr İnternet Adresi: AR-GE + TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden e5688dc9-fd3a-48cd-baf2-e73cd8b5e8c2 kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Zehra KATKAY

TIBBİ SEKRETER

Telefon No: (0362) 311 15 00 (1371)

Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TEZ VEYA TEZ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN “BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU”

Kliniğimizde/Hastanemizde, Dr. Öğr. Üye. Mehtap Ünlü Söğüt’ün sorumlu araştırmacısı olduğu, “Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda FTO Gen Polimorfizmlerinin İnsülin Direnci İle İlişkisi” isimli bir araştırmaya davet edilmiş bulunmaktasınız.

ÇALIŞMANIN AMACI ve HEKİM AÇIKLAMASI:

Şişmanlık, sıklığı tüm dünyada giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluşan kompleks bir hastalıktır. Çevresel faktörlere çocuğun aşırı beslenmesi, yanlış beslenmesi, fiziksel aktivitede eksikliği, bilgisayar ve televizyon karşısında fazla zaman geçirmesi örnek olarak verilebilir. Bunların dışında şişmanlık oluşumunda genetik yatkınlık da önemli bir etkidir. Şişmanlığın bir sonucu olan insülin direnci; metabolik sendrom, yüksek tansiyon, kan yağlarının yükselmesi, kalp damar hastalıkları ve şeker hastalığı ile ilişkilidir.

Bu çalışmada 6-12 yaş aralığında olan şişman çocuklarda insülin direnci ile obezite geni ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun katılıp katılmaması tamamen sizin hür iradenize bağlıdır. Çalışmaya katılmadığınız takdirde hastanemizdeki size ait tedavi ve takip sürecinde herhangi bir aksama oluşmayacaktır. Çalışmaya katıldığınız takdirde, daha sonradan derseniz çalışmadan ayrılma ve vazgeçme hakkına da sahipsiniz. Bu bir girişimsel çalışma olmadığı için size herhangi bir müdahale veya deneysel amaçlı ilaç verilmeyecektir.

Çalışmanın yaklaşık olarak 3 ay zamanda tamamlanması planlanmaktadır. Çalışma kapsamında değerlendirilecek olan çocuklardan; kan vermek için gönüllü olanlardan, hastane hemşiresi eşliğinde bir tüp (4ml) kan alınacaktır. Çocukların boy ve ağırlık ölçümleri yapılacaktır. Devam eden analizler laboratuvar ortamında araştırmacılar tarafından gerçekleştirilecektir. Bu yapılacak işlemler araştırma dışında herhangi bir nedenle kullanılmayacaktır. Çalışmaya siz de dâhil olmak üzere 83 kişi dâhil edilecektir.

Araştırmamız sayesinde şişman çocuklarda insülin direnci ile obezite geni ilişkisinin değerlendirilmesi, çocukluk çağı şişmanlığının önlenmesi açısından yararlar elde edilecektir. Araştırmaya katılmak ile her hangi bir parasal ya da yasal yük altına girmeyeceğinizi önemle belirtmek isteriz. Araştırma ile ilgili olarak bilgi edinme hakkına her zaman sahipsiniz ve bu amaçla Diyetisyen Merve Köksal’a 03623111500 no’lu telefon numarasından ulaşabilirsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana tanık huzurunda yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya çocuğumun gönüllü olarak katıldığını, istediğimiz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirimizi ve kendi isteğimize bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

	Katılımcı	Araştırmacı	Görüşme tanığı
Ad/soyad			
Telefon			
Tarih			
İmza			

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Merve KÖKSAL

Doğum Yeri: Sivas

Doğum Tarihi: 21.08.1989

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik
Bölümü (2008-2012)

Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı (2016 - Halen)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Bayburt Halk Sağlığı Müdürlüğü (2013-2015)

Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi (2015 - 2018)

SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2018 - Halen)

E-posta: mrvkoksal@gmail.com