



**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OBEZİTE  
TANILI HASTALARDA PCSK1(PROPROTEİN CONVERTASE  
SUBTİLİSİN/KEXİN TYPE1) VE AGRP (AGOUTİ RELATED  
PEPTİDE) GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMİNE DAĞDELEN**

**DÜZCE-2019**





**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OBEZİTE  
TANILI HASTALARDA PCSK1 (PROPROTEİN CONVERTASE  
SUBTİLİSİN/KEXİN TYPE1) VE AGRP (AGOUTİ RELATED  
PEPTİDE) GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMİNE DAĞDELEN**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. İLKNUR ARSLANOĞLU**

**DÜZCE-2019**

## ÖNSÖZ

*Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile katkısı büyük olan, çalışma azmi ve özverisi ile örnek aldığım tez danışmanı hocam Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, tezimin her aşamasında emeğini hiç esirgemeyen, bana büyük bir sabırla sınırsız yardımcı olan Doç. Dr. Recep ERÖZ'e,*

*4 yıllık asistanlık eğitimim boyunca büyük emeği geçen hoşgörülü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, bilgi ve deneyimlerini her zaman bize aktarmaya çalışan kapılarını her daim bize açan, yeri geldiğinde bir abi yeri geldiğinde hocamız olan sayın hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder KILIÇASLAN'a, asistanlık eğitimim boyunca tüm cerrahi vakalarda her daim bize yardımcı olan sayın hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Aybars ÖZKAN, Dr. Öğr. Üyesi Murat KAYA, Dr. Öğr. Üyesi Murat KABAĞLIOĞLU'na, bilgi ve deneyimlerini bize her zaman aktarmak için çabalayan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Cahit TEMİZKAN'a, 4 yıllık eğitimimde beraber çalıştığım ve çalıştığım ortamı güzelleştiren tüm asistan ve hemşire arkadaşlara, çalışmamın veri toplama aşamasında yardımcı olan Özlem KÜÇÜK, Reyhan SAKALLI ve Evren GÜVEN hemşire hanımlara sonsuz teşekkür ederim.*

*Kısa bir süre de olsa beraber çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seda ERİŞEN KARACA ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi N.Melike SAV'a;*

*Tez yazma aşamamda en çok destek veren öncelikle canım annem ve babama, çalışmam esnasında ve bu hayatta desteğini hiç birzaman esirgemeyen abime ve eşime, tez yazarken ihmal etmek zorunda kaldığım zamanından çaldığım birtanecik kızım Elif'e ve yeğenim Emine'ye çok teşekkür ederim.*

*Dr. Emine Dağdelen*

## ÖZET

### **DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OBEZİTE TANILI HASTALARDA PCSK1(PROPROTEİN CONVERTASE SUBTİLİSİN/KEXİN TYPE1) VE AGRP (AGOUTİ RELATED PEPTİDE) GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Obezite çocuklarda bütün ülkelerde oldukça yaygın olarak görülen, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir hastalık olup erken mortalite, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. Obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. İnsanlarda obezite sayısız genetik faktörün minimal katkıları ile poligenik tipte veya nadiren tek bir genin bozukluğuna bağlı olarak monogenik olabilmektedir. Monogenik yani tek genin neden olduğu obezite, genetik sendromlarla birlikte görülebileceği gibi tek başına da görülebilir. Poligenik obezite, obezitenin en yaygın görülen genetik versiyonu olup, multifaktöriyel kalıtım gösterir. Poligenik obezite genler, çevresel davranış ve hepsinin birbiriyle etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. PCSK1 geni prohormonları ve proneuropeptitleri aktif formuna dönüştüren endoproteaz olan PC 1/3'ü kodlayan bir genidir. PC 1/3 aktivitesi, gıda alımının, glukoz homeostazının ve enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan birçok peptid hormon öncülünün aktive edilmesi için gereklidir. PC 1/3 tarafından parçalanan POMC proteini, iştahın azalmasında rol oynar. İnsanlarda, aguti ile ilişkili peptid AGRP geni tarafından kodlanır ve iştahı arttırmada, metabolizma ve enerji tüketimini azaltmada görevlidir. Biz bu çalışmada PCSK1, AGRP genlerinin ekspresyon düzeylerini tespit edip, ekspresyon düzeyleri ile hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Obezite tanılı ve 3 kuşak jenerasyondan birinde obez birey olan 40 hasta ve normal ağırlıklı 18 sağlıklı çocuk karşılaştırıldı. Total RNA hastaların periferik kanlarından izole edildi. cDNA sentezi yapıldı ve real time PCR (RT-PCR) aracılığıyla PCSK1 ve AGRP genlerinin ekspresyon düzeyi tespit edildi. PCSK1 ve AGRP ekspresyon düzeyleri obez ve kontrol grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ile vücut ağırlığı SDS, VKI

SDS, boy SDS, bel çevresi, kalça çevresi, trigliserid, insülin, TSH, HOMA-IR ve delta kemik yaşı değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. AGRP geni ekspresyon düzeyi ile VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, insülin, TSH ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. Literatürde bildiğimiz kadarıyla obez hastalarda PCSK1 geni ekspresyon düzeyini inceleyen çalışma olmamakla birlikte bizim çalışmamızın sonuçları da PCSK1 geninin işlevinin bozulmasının obeziteye neden olabileceğini desteklemektedir. AGRP geni iştahın artmasını sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda, AGRP ekspresyon düzeyi obez hastalarda azalmıştır. Bu sonuçlar obezite gelişiminde sadece iştahın etkili olmadığını buna ek olarak çevresel etmenlerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, obezite, PCSK1 geni, AGRP geni

## ABSTRACT

### **INVESTIGATION OF EXPRESSION LEVELS PCSK1 (PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 1) AND AGRP (AGOUTI RELATED PEPTIDE) GENES IN PATIENTS WITH OBESITY ADMITTED TO DÜZCE UNIVERSITY PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY POLYCLINIC**

Obesity is a multifactorial disease which is very common all around the world and also it is affected by environmental and genetic factors. Obesity is a risk factor for metabolic and cardiovascular complications and increases mortality. The role of the genetical factors in obesity is complex. In humans, obesity can be classified into two types; polygenic and monogenic obesity. In polygenic obesity there are many genetical factors and each of it contributes minimally however, in monogenic obesity is a rare condition case that was caused by a single gene. Monogenic obesity can be seen together with genetic syndromes or may be seen alone. Polygenic obesity is the most common genetic version of obesity and has multifactorial inheritance. Polygenic obesity occurs as a result of the interaction between genes and environmental factors. PC1 / 3 is encoded by the PCSK1 gene and it is an endoprotease enzyme which activates prohormone and proneopeptides. PC 1/3 activity enables the activation of several peptide hormone precursors which involved in the regulation of food intake, glucose homeostasis, and energy homeostasis. POMC protein hydrolysed by PC1 / 3 that has a role in reducing appetite. In humans, the aguti-associated peptide is encoded by the AGRP gene and is involved in increasing appetite, reducing metabolism and energy consumption. In this study, we aimed to determine the expression levels of PCSK1, AGRP genes in children and to evaluate whether there is any relationship between expression levels and demographic, clinical characteristics and laboratory results of the patients.

Forty children with obesity who had at least one obese relative among their first-second and third degree relatives and 18 normal weighted control groups were compared. Total RNA was isolated from patients' peripheral blood samples. cDNA synthesis was performed and the expression level of PCSK1 and AGRP genes were determined by real time PCR (RT-PCR). There were a statistically significant difference in PCSK1 and AGRP expression levels between obese and control groups.

There was a significantly relationship between PCSK1 gene expression level and body weight, BMI, waist circumference, hip circumference, triglyceride, insulin, TSH, HOMA-IR and delta bone age values at obese and control groups. There was a significantly relationship between AGRP gene expression level and BMI, waist circumference, hip circumference, insulin, TSH and HOMA-IR values at obese and control groups. According to our knowledge, there is any study in literature examining the PCSK1 gene expression level in obese patients and the results of our study supported that the dysfunction of the PCSK1 gene might cause obesity.

AGRP helps to increase the appetite. Our investigation showed that, AGRP expression levels were found to be decreased in obese patients. These results suggested that not only appetite is effective in the development of obesity but also environmental factors might have a role.

**Keywords:** child, obesity, PCSK1 gene, AGRP gene

# İÇİNDEKİLER

## Sayfalar

Önsöz.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
Tablolar Listesi.....	ix
Şekiller Listesi.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Çocukluk Çağında Obezite.....	3
2.1.1. Tanım ve sınılandırma.....	3
2.1.2.Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2.1. Prevelans.....	5
2.1.2.2.Güncel eğilimler(Trendler).....	6
2.1.2.3. Erişkinlik dönemi üzerine epidemiyolojik etkiler.....	7
2.1.3. Etyoloji ve risk faktörleri.....	8
2.1.3.1. Diyet.....	8
2.1.3.2.Yeme bozuklukları.....	8
2.1.3.3. Fiziksel aktivite.....	9
2.1.3.4. Uyku.....	9
2.1.3.5. Sosyoekonomik düzey.....	9
2.1.3.6. İntrauterin etkiler.....	10
2.1.3.7. Genetik nedenler.....	10
2.1.3.8.Obeziteye neden olan diğer endokrinolojik bozukluklar.....	10
2.1.4. Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlenmesi.....	11
2.1.4.1. Afferent sistem.....	11
2.1.4.2.Santral sinir sistemi.....	12
2.1.4.3. Efferent sistem.....	14
2.1.5. Çocukluk çağı obezitesini değerlendirme yöntemleri.....	15
2.1.5.1. Vücut yağının direkt ölçümü.....	15
2.1.5.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü.....	15
2.1.6. Obezite komplikasyonları.....	16
2.1.6.1. Endokrin komplikasyonlar.....	16
2.1.6.2. Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon.....	16
2.1.6.3. Nörolojik komplikasyonlar.....	17
2.1.6.4. Gastrointestinal sistem komplikasyonları.....	17
2.1.6.5. Solunum sistemi komplikasyonları.....	17
2.1.6.6. Ortopedik komplikasyonlar.....	17
2.1.6.7. Kanser riski.....	17
2.1.6.8. Psikososyal komplikasyonlar.....	17
2.2. Obezite ve Genetik.....	18
2.2.1. Poligenetik Obezite.....	18
2.2.2. Monogenetik Obezite.....	19
2.2.2.1. Sendromik obezite.....	19
2.2.2.2.Nonsendromik obezite.....	20
2.2.2.2.1.Leptin geni.....	21

2.2.2.2.2.Leptin reseptör geni.....	21
2.2.2.2.3.Melanokortin-4 reseptörü.....	21
2.2.2.2.4.Proopiomelanacortin.....	22
2.2.2.2.5.Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1.....	22
2.2.2.2.6.Agouti-ilişkili peptid.....	23
2.3.Tedavi ve Önlemler.....	26
2.3.1. Aile tabanlı davranışsal kilo verme.....	26
2.3.2. Diyetsetel düzenlemeler.....	26
2.3.3. Egzersiz.....	27
2.3.4. İlaç tedavisi.....	27
2.3.5. Cerrahi tedavi.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.Grupların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	30
3.2.Demografik ve Klinik Değerlendirme.....	31
3.3.Laboratuar Değerlendirme.....	32
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ .....	70
7.KAYNAKLAR.....	72

## KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

<b>AAP</b>	: Amerika Pediatri Akademisi;
<b>AGRP</b>	: Agouti Related Peptide
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	: Alfa Melanin Simüle Edici Hormon
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	: Adreno Kortiko Tropik Hormon
<b>ADT</b>	: Aile tabanlı davranışsal kilo verme tedavisi
<b>CDC</b>	: Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>HDL</b>	: High Dansity Lipoprotein
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis model assesment
<b>IOM</b>	: Tıp Enstitüsü
<b>IOTF</b>	: Uluslararası Obezite Çalışma Grubu
<b>GH</b>	: Growth hormon
<b>GLP-1</b>	: Glukagon like peptid 1
<b>MC4R</b>	: Melanokortin-4 reseptörü
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>PCSK1</b>	: Proprotein Convertase Suntilisin/Kexin Type1
<b>POMC</b>	: Pro-opiomelanokortin
<b>RA</b>	: Relatif Ağırlık
<b>SIM1</b>	: Single-minded 1
<b>SNP</b>	: Tek nükleotid polimorfizmleri
<b>YKK</b>	: Yeme kontrolünün kaybı
<b>MTP</b>	: Metatarsofalengeal

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 1:** Çocuklarda ağırlık statüsünü kategorize etmek için kullanılan tanımlamalar

**Tablo 2:** Obezite ile birlikte olan sendromlar

**Tablo 3:** Obez ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve klinik bulguları

**Tablo 4:** Obez ve kontrol grubunun yaşam tarzı, aile öyküsü ve bazı biyokimyasal parametreleri

**Table 5:** Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan hasta ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve klinik bulguları

**Tablo 6:** Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük obezler ile kontrol grubunun yaşam tarzı, aile öyküsü ve bazı biyokimyasal parametreleri

**Tablo 7:** Prepubertal obez ve prepubertal kontrol grubun demografik, laboratuvar ve klinik bulguları

**Tablo 8:** Prepubertal olan obez ve kontrol grubunun yaşam tarzı, aile öyküsü ve bazı biyokimyasal parametreleri

**Tablo 9:** PCSK1 geni ekspresyon düzeyi için obez ve kontrol grubunun karşılaştırılması

**Tablo 10.** AGRP geni ekspresyon düzeyi için obez ve kontrol grubunun karşılaştırılması

**Tablo 11.** PCSK1 ve AGRP gen ekspresyon düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** Obez gurupları için PCSK1 geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti

**Şekil 2:** Kontrol gurupları için PCSK1 geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti

**Şekil 3:** Kontrol ve obez gurup için AGRP geninin ekspresyon düzeyinin tespiti için örneklerin RT-PCR cihazına yüklenmesi

**Şekil 4:** Obez gurupları için AGRP geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti

**Şekil 5:** Obez ve kontrol gurupları için AGRP geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti

**Şekil 6:** PCSK1 ve AGRP genlerinin rölatif ekspresyonunun tespitinde internal kontrol olarak kullanılan aktinin ifade düzeyinin belirlenmesi

**Şekil 7:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile vücut ağırlığı SDS arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 8:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile VKI SDS arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 9:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile boy SDS arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 10:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile bel çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 11:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile kalça çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 12:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile trigliserid arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 13:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile insülin arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 14:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile Homo-IR arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 15:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile TSH arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 16:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile delta kemik yaşı arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 17:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile AGRP gen ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 18:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile VKI arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 19:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile bel çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 20:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile kalça çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 21:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile insülin arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 22:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 23:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile TSH arasındaki ilişkinin gösterimi

**Şekil 24:** Tüm bireylerin obez ve kontrol gurubundaki PCSK1 geni ekspresyon düzeyleri

**Şekil 25:** Tüm bireylerin obez ve kontrol gurubundaki AGRP geni ekspresyon düzeyleri

**Şekil 26:** Obez ve kontrol grubunda PCSK1 ekspresyonunun karşılaştırılması

**Şekil 27:** Obez ve kontrol grubunda AGRP ekspresyonunun karşılaştırılması

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite; genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (1).

Dünya sağlık örgütünün 2010 verilerine göre 43 milyon okul öncesi çocuk fazla kilolu veya obezdir ve 1990 yılı ile kıyaslandığında ise bu oranda %4,2'lik artış görülmektedir. Türkiye'de 2001 ile 2002 yılları arasında yapılan çalışmaya göre 11 yaş grubundaki kızların %7'si, erkeklerin %14'ü, 13 yaş grubundaki çocuklardan kızların %7'si, erkeklerin %13'ü, 15 yaş grubundaki çocuklardan kızların %5'i, erkeklerin ise %14'ü obezdir. Dünya sağlık örgütü 2009 yılı verilerine göre Türkiye'de çocuklarda obezite prevalansı %16,1'dir. Cinsiyetlere göre incelendiğinde prevalans, erkeklerde %15,6, kızlarda %23,9 olarak tespit edilmiştir (2).

Obezite tanısında vücut kitle indeksi (VKI) erişkin yaş grubu için sık kullanılan güvenilir bir metottur ve ağırlık/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) olarak hesaplanır. VKI güvenli, basit ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile yaygın olarak çocuklar için de kullanılabilir fakat VKI yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinse göre VKI persantilleri belirlenmiştir ve obezite tanısında bu persantil çizelgesinin %85'i üzerinde kalanlar **aşırı kilolu** ve %95'in üzerinde kalanlar ise **obez** olarak değerlendirilmektedirler (3). Obezite beraberinde getirdiği sorunlar nedeniyle tek bir hastalık olarak kabul edilmemelidir. Çocukluk çağında başlayan obezite ve yarattığı insulin direnci tip 2 diyabetin çok erken yaşlarda görülmesine, çocuk ve adölesanlarda hipertansiyona, eşlik eden hiperlipidemi ile beraber metabolik sendroma yol açarak yetişkin çağda kardiyovasküler olaylara zemin hazırlamaktadır (2).

Vücuda harcanandan daha fazla enerji alınması, yaşam tarzındaki hızlı değişimler ve her türlü besine çok rahat ulaşabilme son yıllarda obezitenin çok hızlı şekilde artmasına neden olmuştur. Ancak bireylerin bu 'obesogenik' çevresel değişimlere verdikleri yanıt birbirinden farklı olmaktadır. Bu farklılığın altında çok güçlü bir genetik varyasyon bulunmaktadır. Obezite bireyin genetik yapısı ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile belirlenmektedir. Yapılan ikiz ve aile çalışmaları, kalıtımın VKI üzerindeki etkisinin %40-70 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (4).

AGRP geni; kromozom 16q22'de lokalize olup, 1.1 kb büyüklüktedir. 4 ekzona sahip olan AGRP geni 132 aa ' lik bir proteini kodlamaktadır. Lokal olarak beyinde hipotalamusun arkuat nükleusunun yanısıra, testis ve adrenal bezi gibi periferik dokularda da ifade edilmektedir. AGRP aktivitesinin en iyi belirlenen yönü ilgili proteinin besin alımını artırıcı ve güçlü bir iştah artırıcı etkisinin bulunmasıdır. Mevcut veriler AGRP'nin melanokortin reseptör antagonisti olduğu ve fizyolojik etkisini  $\alpha$ -MSH ve diğer agonistleri  $\alpha$ -MSH'ın reseptörlerinde (MC3R & MC4R) bloke ederek ortaya koyduğunu öngörmektedir. Leptin tarafından downregülasyonu ve ghrelin tarafından da upregülasyonu yapılır (5).

PCSK1 geni, tip 2 diyabetle bağlantısı gösterilen bir bölgede, kromozom 5q üzerinde bulunur. PCSK1 esas olarak nöroendokrin dokularda eksprese edilir. Proopiomelanokortin, proinsülin, proglukagon ve enerji metabolizmasının bilinen diğer anahtar düzenleyicileri gibi prohormonların ve nöropeptid prekürsörlerin dokuya özgü işlenmesinde yer alır. PCSK1 genindeki ve yakınında bulunan yaygın varyasyonlar, obezite riski, vücut kitle indeksi değişimi, vücut kütle indeksi ile ilişkili doğum ağırlığı ve çeşitli popülasyonlarda proinsülin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Kodlanan varyantları rs6232, rs6234 ve rs6235 PCSK1 aktivitesi üzerinde işlevsel sonuçlara sahiptir. PCSK1'deki nadir mutasyonlar, erken başlayan monogenik obezitesi olan bireylerde de tarif edilmiştir (6).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde PCSK1 ve AGRP genlerinin ekspresyon düzeyi ile obezite arasındaki ilişkinin araştırıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada Düzce Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine obezite tanısıyla başvuran hastalardaki PCSK1, AGRP genlerinin ekspresyon düzeylerini tespit edip, bunların ekspresyon düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Böylece obezite hastalığında PCSK1, AGRP 'nin ekspresyon düzeylerinin hastalığın tanısı ve tedavi stratejisinin geliştirilmesinde bir rolü olup olmadığı tespit edilecektir. İlaveten bu genlerin ekspresyon düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki tespit edilerek literatürdeki bu eksiklik giderilmiş olacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Çocukluk Çağında Obezite

#### 2.1.1.Tanım ve sınıflandırma

Obezite; genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (7). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre obezite ve aşırı kiloluluk; sağlık açısından risk oluşturacak düzeyde vücutta anormal veya aşırı yağ birikimidir (8).

Erişkinlerin aksine, büyüme-gelişmenin sağlanabilmesi için çocuklarda hem kilo hem de boy artışı gereklidir. Bu nedenle, aşırı kilo veya obezite sınırlarını çizmek için tek bir limit değer belirlemek yerine, yaş ve cinsiyete özgü limit değerler kullanılmaktadır. ABD'de klinisyenlerin büyük kısmı ağırlık statüsünü değerlendirmek için Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezlerinin (CDC) persantil limit değerlerini kullanmaktadır. Buna göre VKİ yaş ve cinsiyete göre  $\geq 85$ . Persantil olan çocuklar aşırı kilolu,  $>95$ . Persantil olanlar ise obez olarak tanımlanmaktadır. Persantilleri belirlemek için kullanılan standart değerler Ulusal Sağlık ve Muayene Anketlerinden elde edilmektedir. Hangi VKİ sınıflandırması kullanıldığına bakılmaksızın, kişileri sınıflandırırken yalnızca VKİ'ye güvenilmesi bazı sorunlar yaratmaktadır. VKİ kas ve yağ kütlesi arasında bir ayırım yapamadığından ve kas dokusu yağ dokusundan daha ağır olduğundan, yüksek aktivitesi olan ve kaslı yapıdaki insanlarda, düşük vücut yağına rağmen yüksek VKİ değerleri tespit edilebilir. Dahası, puberte vücut kompozisyon değişiklikleri ve hormonal değişiklikler ile ilişkilidir. Pubertede, kızlarda kilo ile birlikte vücut yağı artarken, erkeklerde yağsız kitle artış göstermektedir. Bu nedenle VKİ, bazı post-pubertal erkekleri kızlara kıyasla daha yüksek oranda yanlış sınıflandırabilmektedir.

**Tablo 1:** Çocuklarda ağırlık statüsünü kategorize etmek için kullanılan tanımlamalar (9)

Kategori	2-18 yaş çocuklar (CDC, AAP, IOM, ES, IOTF)
Zayıf	VKİ < 5. Persantil (yaşa göre)
Normal Kilolu	VKİ ≥ 5. - < 85. Persantil
Aşırı Kilolu	VKİ ≥ 85. - < 95. Persantil
Obez	VKİ ≥ 95. Persantil
Aşırı Obez	VKİ ≥ 95. Persantilin %120'si, veya VKİ ≥ 35 (hangisi daha düşükse)* VKİ ≥ 95. Persantilin %140'ı, veya VKİ ≥ 40 (hangisi daha düşükse)
AAP: Amerika Pediatri Akademisi; IOM: Tıp Enstitüsü; ES: Endokrin Topluluğu; CDC: Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezleri; IOTF: Uluslararası Obezite Çalışma Grubu; VKİ: Vücut Kitle İndeksi	
* Çocuklarda, şiddetli obeziteye ait çeşitli tanımlamalar bulunmaktadır. En yaygın kabul edilen VKİ ≥ 95. Persantilin %120'si, veya VKİ ≥ 35 (hangisi daha düşükse) (3), bu da yaklaşık 99. Persantile veya VKİ Z-skoru ≥ 2.33'e (ortalamanın 2.33 standart sapma üzeri) karşılık gelmektedir.	

Obezite, pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etiyolojisindeki farklılıklar ve bulguların aynı olmaması nedeni ile birkaç şekilde sınıflandırılabilir. (10)

#### 1.Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite

- Hiperplastik veya hiperselüler obezite: Yağ hücrelerinin sayısı artmıştır, genellikle çocukluk çağında başlar, erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.
- Hipertrofik tip obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır, yağ hücre sayısı normaldir, erişkin tipte ve gebelerde oluşan obezite bu tip bir obezitedir.

#### 2.Yağ birikiminin vücuttaki lokalizasyonuna göre obezite

- Santral tip veya abdominal ya da android tip obezite: Yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir.
- Periferik tip, gluteal ya da jinekoid tip obezite: Yağ dokusu kalça ve uylukta birikmiştir.

#### 3.Nedenlerine göre obezite

- Eksojen obezite: Bu tip obezite, dengesiz beslenmeye bağlı olarak gelişir ve alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizlik olarak ifade edilebilir

(11). Altta yatan bir patoloji yoktur. Eksojen obez hastalar yaşlarına göre hızlı gelişim gösterirler, genellikle boy ve kemik maturasyonları kronolojik yaşın ilerisindedir (10).

- b. Endojen obezite: Altta yatan hormonal, genetik veya diğer nedenlere bağlı olarak gelişir. Nedenleri; endokrin bozukluklar, ilaçlar, genetik sendromlar, hipotalamik bozukluklar olarak sıralanabilir (11).

## **2.1.2.Epidemiyoloji**

### **2.1.2.1.Prevelans**

Amerika birleşik devletlerindeki (ABD) çocuk ve adolesanların yaklaşık üçte biri ya aşırı kilolu ya da obezdir (12). Ülkemizde çocuk ve adolesanların büyümelerinin izlendiği ulusal araştırmalar mevcut olmamakla birlikte yerel ve bölgesel düzeyde yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde ülkemizde fazla kilolu olma ve obezite sıklığının giderek arttığı, çocukluk çağı obezitesinin %6,5 fazla kilolu oranının %14,3'e ulaştığı görülmektedir. (13) Çocuklarımız çok hızlı bir büyüme ve gelişme dönemi içinde bulunmaktadır. Bu dönemde onların yeterli ve dengeli beslenme ve düzenli fiziksel aktivite alışkanlıklarını kazanması, sağlıklı büyüme ve gelişmelerine katkı sağlamakta ve okul başarısının artmasında önemli rol oynamaktadır.

Obezite düşük gelirli, eğitim düzeyi zayıf veya kırsal popülasyonlarda da daha yaygın görülmektedir (14; 15). Örnek olarak 2010 yılında yapılan bir çalışmada, düşük gelirli okul çağı öncesi çocukların %14.9'unun obez olduğu tespit edilmiş olup bu oran genel popülasyonda aynı yaş grubunda %12.1'dir (16).

Çocukluk çağında aşırı kiloluluk ve obezite prevelansı, dünya çapındaki gelir ve kaynak bakımından zengin ülkelerin büyük çoğunluğunda yüksektir (17). Ölçümlerin tanımları ve tarihleri arasındaki farklardan dolayı ülkeler arasındaki prevelans oranlarını direkt olarak kıyaslamak zordur. IOTF standartlarının kullanımı diğer standartlara göre prevelans tahminlerini azaltmaktadır (18; 19). Ancak, kıyaslanabilen istatistikleri kullanan çalışmalar Kuzey ve Güney Amerika'daki çoğu ülkede, İngiltere, Yunanistan, İtalya, Malta, Portekiz ve İspanya'da oranların özellikle yüksek seyrettiğini (%30'dan fazla) göstermiştir (20). Kuzey ülkelerinde ve Batı

Avrupa'nın orta kısmında biraz daha düşük oranlara rastlanmaktadır (21). Rusya'da ve Doğu Avrupa ülkelerinin çoğunda, aşırı kilo prevalansı düşüktür (yaklaşık %15) ancak artış eğilimindedir. Çin'de, çocuklarda aşırı kilo prevalansı, ABD'deki oranın yaklaşık yarısı kadardır, ancak oranlar, küçük çocuklarda, adolesanlardan önemli ölçüde yüksektir (22).

#### 2.1.2.2. Güncel eğilimler (Trendler):

ABD'de okul çağı çocuklarda (6-11 yaş) ve adolesanlarda (12-19 yaş) obezite prevalansı 1976-1980 yılları ile 2013-2014 arasında bariz bir şekilde artmıştır. (çocuklarda %6.5'ten %19.6'ya, adolesanlarda ise %5'ten %20.6'ya) (23; 24). Adolesanlarda, obezite prevalansı bu zaman aralığı boyunca artış göstermiştir (24). Okul çağı çocuklarda ise obezite prevalansı 2007-2008 yıllarına kadar artmış ardından 2014'e kadar yaklaşık olarak sabit kalmıştır. (25)

Yapılan çeşitli çalışmalarda ABD'deki okul öncesi çağıdaki çocuklarda obezite oranlarında bir azalma ortaya konmaktadır (24; 26). National Health and Nutrition Examination Survey'den (NHANES) elde edilen veriler 2004'te obezite oranlarının %13.9'a fırladığını, sonrasında 2013-2014 yıllarına gelindiğinde %9.4'lere düştüğünü göstermiştir (24). Bu gruptaki en belirgin düşüş ise obezite oranları 2003-2004 yıllarında %10.5 iken 2011-2012 yıllarında %3.5'e düşen Hispanik olmayan beyaz çocuklarda gözlenmiştir (26). Bu genç yaş grubundaki benzer fakat daha az dramatik bir düşüş ise ülke çapındaki düşük gelirli ailelerin çocuklarında gözlenmiştir. Bu çocuklarda oran 2010'da %15.9'dan 2014'e gelindiğinde %14.5'e gerilemiştir (27). Tüm bunlara rağmen, ABD'de okul öncesi çağıdaki çocuklarda obezite prevalansındaki bu düşüş 2016 yılında yapılan bir çalışmanın verilerine göre yerini yeniden yükseliş trendine bırakmıştır (12).

Avustralya (28) ve Fransa'da (29) yapılan popülasyon çalışmalarında çocukluk çağı obezite prevalansının sabitleştiği gösterilmişken; İsviçre (30) ve Kanada'da (31) bu oranlarda azalış rapor edilmiştir.

ABD'de çocukluk çağı obezite oranlarının genel prevalansında sabitleşen sürece rağmen, aşırı obezite prevalansı artmaya devam etmektedir. NHANES anket verilerine göre 2-19 yaş çocuklarda aşırı obezite oranları 1988-1994 yıllarında %2.6, 2003-2004

yıllarında %5.1, 2015-2016 yıllarında ise %6'ya ulaşarak artmaya devam etmektedir (24). 2016 yılındaki verilere göre çocukların %6'sında sınıf II obezite ( $VKİ \geq 95$ . Persantilin %120'si, veya  $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), %1.9'unda ise sınıf III obezite ( $VKİ \geq 95$ . Persantilin %140'ı, veya  $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) tespit edilmiştir (12).

Dünya çapında, son 50 yılda geniş çaptaki gelir düzeyi yüksek ve düşük ülkelerde çocuklarda aşırı kilo ve obezite artmıştır, daha güncel olarak birkaç yüksek gelirli ülkede bu oranlarda sabitleşme veya azalmalar gözlenmektedir (17). Gelir düzeyi orta ve düşük olan ülkelerde çocukluk çağı obezitesindeki artış oranı yüksek gelirli ülkelere göre %30 daha fazla bulunmuştur (32; 33).

### 2.1.2.3. Erişkinlik dönemi üzerine epidemiyolojik etkiler

Obez çocukların tamamı olmasa da büyük kısmı obez erişkinlere dönüşmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin erişkinlikte devam etme olasılığı yaş (34), ebeveyn obezitesi (35), obezitenin şiddeti (36) ve çocukluk dönemindeki VKİ çizelgesi ile ilişkilidir (21). Bu gözlemler, yaşamın erken dönemlerinde obeziteyi önleme ve tedavi etme için yapılacak olan girişimler için destekleyicidir.

Longitudinal çalışmalar, adolesan obezitesinin önemli bir bileşenin beş yaşından önce temellendiğini ortaya koymaktadır. ABD'de yapılan büyük bir çalışmada, anaokulu başlangıcında aşırı kilolu olan çocukların, normal kilolu çocuklara kıyasla 8. sınıfta obez olma ihtimalinin dört katına çıktığı gösterilmiştir (37). Dahası, obezitenin şiddeti devamlılığın önemli bir göstergesidir. Anaokulu başlangıcında (ortalama yaş 5.6) hafif düzeyde obezitesi olan çocukların 8. sınıfta %47 si obez olarak kalmaktayken bu oran şiddetli obezlerde ( $VKİ \geq 99$ . Persantil) %70'lerin üzerine çıkmaktadır (25). Aynı raporun farklı bir analizinde ise, doğumda gestasyon yaşına göre büyük çocuklarda veya annesi obez olanlarda, diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi, obezite riski özellikle yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar, okul öncesi çağlarda aşırı kilo alımının kalıcı obezite için güçlü birer tahmin aracı olduğunu göstermekle birlikte bunun nedensel bir ilişki ya da altta yatan doğuştan veya çevresel riskin bir belirteci olup olmadığını belirtmemektedir.

Daha uzun süreli takip çalışmaları, çocukluk çağı obezitesinin, özellikle obez ebeveyni olan çocuklarda erişkinlikte devamlı hale geldiğini göstermektedir.

Ebeveynlerinden biri obez olan 6 yaşındaki obez çocuklar arasında, %50'si erişkinlikte obez kalmakta iken bu oran 10-14 yaş çocuklarda %80'e ulaşmaktadır (38). ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise bugün yaşayan çocukların %60'ının 35 yaşına geldiklerinde obez olma ihtimali olduğu belirtilmiştir (39).

Adolesanların büyük çoğunluğu erişkinlikte de obez kalmaya devam etmektedir. Bir çalışmaya göre, adolesanların yaklaşık 3'te 2'sinde obezite genç erişkinlikte devam ederken ancak 1/3' obeziteden kurtulabilmektedir (40). ABD'de yürütülen bir popülasyon çalışmasında aşırı obez olan adolesanların yaklaşık %75'inin erişkinlikte yine aşırı obez kaldığı ortaya konmuştur (41). Adolesanlarda aşırı obezitenin devamlılığı daha genç yaş gruplarına göre daha kuvvetli seyretmektedir (42).

### **2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri**

#### **2.1.3.1.Diyet**

Genellikle ocukluk çağında alım fazlalığı ve kullanım azlığı birlikte dir. Özellikle Őehir merkezinde yaşayan çocukların beslenme modellerine "batılılaşma tipi" diyet olan basit karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek diyetlerin (fast food tipi) okul yaşamlarında, eğlence yerlerinde ve evde televizyon, bilgisayar başında fazla oranda yer verilmesi obezite için bilinen en önemli risk faktörlerinden birisidir (43). Ek olarak yeme alışkanlıklarıda obezite gelişiminde önemli bir konumdadır. Günde üç ya da daha fazla beslenen ve gnlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir ya da iki kez düzensiz beslenen kişilerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (44) . Bu verilere dayanarak tüketilen gıdaların ve yeme alışkanlıklarının obezite gelişiminde ve patofizyolojisinde göz ardı edilmemesi gereken bir konumda olduğu çıkarımı yapılabilir.

#### **2.1.3.2.Yeme Bozuklukları**

Genç kızların %24.7'si ve genç erkeklerin %8.3' istese bile yemek yeme halini durduramadıklarını hissettikleri yeme epizotları bildirmektedir (45). Bu epizotlar yeme kontrolünün kaybı (YKK) olarak tanımlanmaktadır. Eğer kısa bir süre içerisinde tüketilen yiyecek miktarı fazlaysa, epizotlar tıkınırcasına yeme olarak kabul

edilir. Hem çocuklar (46) hem de adolesanlarda (47) YKK ve tıknırcasına yeme, kilo alımı ve obezite gelişiminin güçlü belirteçleridir.

#### 2.1.3.3.Fiziksel Aktivite

Çeşitli nedenlere bağlı olarak çocukların daha az aktif olmaları, spor etkinliklerinde azalma, durağan aktivitelerin artışı, beslenmeleri benzer olan çocuklarda pozitif enerji dengesinin oluşmasına yol açmaktadır. Televizyon izleme, video oyunları oynama ve bilgisayar kullanma gibi fiziksel aktiviteyi azaltan aktiviteler obezite ile yakından ilişkilidir. Bin kişiyi kapsayan bir çalışmada, hafta içi günde 2 saatten fazla televizyon izleyen adolesanların 26 yaşına geldiklerinde %17'sinde kilo artışı, %15'inde efor kapasitesinde azalma, %15'inde artmış kolesterol düzeyi, %17'sinde sigara içme gibi problemlerin ortaya çıktığı saptanmıştır (48).

#### 2.1.3.4.Uyku

Az uyuyan çocukların, saat bazında daha çok uyuyan akranlarına kıyasla daha çok kalori tükettiği ve daha çok kilo aldığı tespit edilmiştir (49; 50; 51). Gillman ve ark. önerilen düzey olan günde 12 saatten az uyuyan bebeklerin 3 yaşına gelindiğinde aşırı kilolu olmasının yaklaşık 2 kat daha olası olduğunu tespit etmiştir (51). Bu çocuklarda alınan kilo, yağsız kütleden ziyade yağ kütleindeki artış nedeniyledir (52).

#### 2.1.3.5. Sosyoekonomik düzey

Sosyoekonomik düzey ile obezite arasındaki ilişki dünya çapında yürütülen çeşitli çalışmalar vasıtasıyla incelenmekte ve anlamlı ilişkiler tespit edilmektedir. Yayınlanan bir çalışmada dünyadaki tüm bölgeleri temsil edecek şekilde 67 farklı ülkeden elde edilen veriler kullanılarak ekonomik gelişim, sosyoekonomik düzey ve obezitenin birbiri ile alakası araştırılmıştır. (53) Çalışmaları neticesinde, obezitenin ekonomik gelişmişliğe paralel biçimde artış gösterdiğini; bununla birlikte sosyoekonomik düzey değişiminin obezite oranlarını değiştirdiğini tespit etmişlerdir. Düşük gelirli ülkelerde, sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerin obez olma ihtimalini daha yüksek olarak bulmuşlardır ancak bu verilerin tersine; yüksek gelirli ülkelerde sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan kişilerin ise obezite oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Bu ters ilişki, düşük gelirli ülkelerdeki sosyoekonomik düzeyi yüksek

kişilerin daha yüksek kalorili yiyecekler tüketmesi ve fiziksel olarak yorucu görevlerden kaçınmasıyla, yüksek gelirli ülkelerdeki yüksek sosyoekonomik düzeydeki kişilerin sağlıklı beslenmeye ve düzenli egzersize yönelmeleri ile açıklanabilir. Yazarlar, ekonomik gelişimin sağlığı ileri götürdüğünü, ancak malnütrisyon gibi sorunların yerini aşırı tüketim gibi sorunların aldığını belirtmektedir (54).

#### 2.1.3.6.İntrauterin etkiler

İntrauterin hayatta epigenetik, maternal adipozite, gestasyonel diyabet gibi faktörlerin bebekte yaşamın ilerleyen safhalarında obezite gelişimi üzerine çeşitli düzeylerde etki edebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (55). Obezite ve diyabet açısından yüksek riskli popülasyonlarda (örn. Pima yerlileri) gestasyonel diyabete maruziyet çocukluk çağı ve erken erişkinlik döneminde obezite risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (56; 57). Anneleri ekstrem morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi geçirmiş çocuklarda obeziteyi kıyaslayan bir çalışmada cerrahi öncesinde (anne henüz ekstrem obez iken) doğan kardeşlerde cerrahiden sonra anne kilo vermişken doğanlara kıyasla daha fazla obezite geliştiği tespit edilmiştir (58)

#### 2.1.3.7.Genetik nedenler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerinde etkisiyle kilo alımı kolaylaşmaktadır. Farklı ortamlarda yetişen ikizlerin VKİ değerlerinin benzer olması genetik etkiyi düşündürmektedir. Çocuğun obez olma olasılığı iki ebeveyn obez ise %80, sadece biri obez ise %40, ailede obezite yok ise %14 olarak saptanmıştır. Monozigot ikizlerin VKİ'lerinin benzer olması, evlat edinilen çocukların VKİ'lerinin biyolojik ebeveynlerine benzemesi genetik yatkınlığı göstermektedir (10).

#### 2.1.3.8. Obeziteye yol açan diğer endokrinolojik bozukluklar

Hipotiroidide kapiller geçirgenliğin artması ve ekstrasvasküler sıvı retansiyonu nedeniyle kilo artışı görülebilmektedir. Büyüme hormonu lipolitik etkiye sahiptir, eksikliğinde santral tipte obezite gelişmektedir. Hiperkortizolizm, artmış lipogenez ve glukoneogenez, azalmış lipoliz, insülin direnci ile obeziteye neden olmaktadır. Çocuklarda nadir olarak görülen insulinomalar aşırı gıda alımına neden olarak obeziteye yol açarlar (10).

#### 2.1.4. Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlenmesi

Vücut ağırlığının ve yağ depolarının düzenlenmesi için gerekli olan geri bildirimli kontrol sistemleri, enerji tüketimi ve besinlerin sindirim, absorpsiyon, taşıma ve depolanması ile enerji kaynağı olarak bunların kullanımındaki hücresel süreçlerden oluşmaktadır. Santral sinir sistemi, yiyeceklerin eksik veya fazlalığı veya enerji kullanım oranlarındaki değişimlerle ilgili periferden afferent sinyaller almaktadır. Beyin bu bilgiyi işler ve yiyeceğin gerekli olup olmadığını ve eğer gerekliyse ne zaman ve nerede alınması gerektiğini belirleyerek kognitif ve metabolik cevaplar oluşturur. Beyin aynı zamanda, besin aramayla ilgili kognitif işlemleri ve besinlerin metabolizmasını değiştiren sinyalizasyon süreçlerini başlatmaktadır (59).

Enerji dengesinin düzenlenmesinden sorumlu sistemlerin bileşenleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Afferent sistem (leptin ve diğer tokluk ve beslenme iletileri)
2. Merkezi sinir sistemi (ventromedial hipotalamus; ventromedial ve arkuat çekirdekler, paraventriküler çekirdek ve lateral hipotalamus)
3. Efferent sistem (iştah ve tokluk, otonomik, termojenik ve motor efektörler)

##### 2.1.4.1. Afferent sistem

Besinlerin fazlalığı veya eksikliği ile ilgili mesajları taşıyan afferent sinyaller, nöronal devreler, dolaşımdaki hormonlar ve besinlerin kendileridir. Bunlar arasında en etkili olanlardan biri leptindir. Leptin üretimi vücut yağ kütlesiyle yakın ilişkilidir ve leptin yiyecek tüketimini kısıtlayarak sempatik sinir sistem aktivitesini artırabilir (59)

Gastrik distansiyon ve gastrik konsantrasyonlar sırasıyla tokluk ve açlık için sinyal oluşumunda rol alır. Besin absorpsiyonu (veya bunun eksikliği) yine tokluğa (veya açlığa) neden olan sinyaller oluşturabilmektedir (59)

Yiyecek tüketiminin düzenlenmesinde ghrelin, glukagon-benzeri peptit-1 (GLP), kolesistokinin, enterostatin ve peptit YY 3-36 gibi çeşitli barsak hormonları

görev alabilmektedir. Ghrelin dışında bu hormonların tümü yiyecek tüketimini baskılar (59).

Ghrelin, mide ve duodenumda üretilen 28 amino asitli bir peptit olup growth hormonu (GH) sekretagog reseptörü için endojen bir liganttır. Bu peptitin iki temel etkisi vardır; GH sekresyonunu uyarır, insan ve kemirgenlerde yiyecek tüketimini artırır (60; 61). Ghrelin serum konsantrasyonları öğün öncesi artış gösterir ve besin alımı sonrası baskılanır. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilerde ghrelinin GH sekresyonunu ve besin alımını artırdığı tespit edilmiştir (62).

Serum ghrelin konsantrasyonları diyetle ilgili kilo kaybı sonrası artmaktadır. Bu durum, ghrelinin diyetle ilgili kilo kaybını düzenlemeyi zorlaştıracak şekilde enerji tüketimi ve iştahdaki kompensatuar değişikliklerde bir rol aldığını düşündürmektedir (63). Serum ghrelin konsantrasyonlarında benzeri bir artış da (kalorik tüketimde bir değişiklik olmaksızın) egzersiz sonrası kilo kaybı sonrası görülmektedir (64). Buna karşılık, yapılan başka bir çalışmada, gastrik baypas operasyonunun serum ghrelin konsantrasyonlarını azalttığı tespit edilmiş olup ghrelin yokluğunun baypas sonrası oluşan uzun süreli kilo kaybında bir rol oynadığını düşündürmektedir (63).

Birtakım hormonlar besin tüketimini baskılamaktadır. Ancak, genellikle yiyeceklere karşı isteksizlik gibi etkilerden besin tüketiminin azalması üzerindeki etkileri ayırt etmek güçtür (65).

- Gastrointestinal sistemdeki glukagon like peptid 1 (GLP-1) besin tüketimini hem periferik hemde santral yoldan baskılar ve gastrik boşalmayı yavaşlatır.
- Kolesistokinin hem santral hem de periferik yoldan uygulandığında besin tüketimini azaltır.
- Hem zayıf kişilerde hem de obez vakalarda pankreatik polipeptit, oksintomodülün ve peptid YY 3-36 da besin tüketimini baskılar.

#### 2.1.4.2. Santral sinir sistemi

Periferden gelen mesajlar beyne dolaşım yoluyla (leptin, glukoz) veya sinir sistemi (vagal afferentler) vasıtasıyla ulaşmaktadır. Gastrointestinal yol ve

orofarinksten gelen bilgiler arka beyne nöral yollarla iletilir ve nükleus traktus solitariusta işlenir. Leptin ve muhtemelen glukoz ile amino asitler kan beyin bariyeri üzerinden taşınarak veya bariyerin olmadığı kısımlarda direkt olarak beyne ulaşmaktadır.

Beyin içerisinde, çeşitli bölgeler yiyeceklerle ilgili bilgileri işlemede ve bu bilgileri vücut ağırlığı ile ilişkilendirmede önem taşımaktadır (66; 59). Bunlar:

- Nükleus traktus solitarius, vagal ve diğer nöral girdilerin entegre edildiği arka beyin bölgesidir.
- Hipotalamus bazalinde yerleşen arkuat nükleus, yiyecek tüketimini artıran peptit çiftlerinin (nöropeptit Y ve AGRP) ve tüketimi azaltan diğer çiftlerin (kokain-amfetamin ilişkili transkript ve pro-opiomelanokortin (POMC) üretimini ve salınımını resiprokal olarak değiştirerek leptin sinyallerini entegre eder.
- Yiyecek tüketiminin düzenlenmesinde paraventriküler nükleus (PVN) merkezi bir rol oynar. Bu bölge, arkuat nükleustaki peptitlerden zengin bir sinyal desteği almaktadır.
- Ventromedial hipotalamusun hasar görmesi halinde sempatik sinir sistemi aktivitesi azalır ve yiyecek tüketimi artarak şiddetli düzeyde obezite gelişir.
- Lateral hipotalamusun hasar görmesi halinde beslenme azalır ve sonuç olarak vücut ağırlığı belirgin düzeyde düşer.
- Amigdaladaki belirli bölgeler ya ventromedial hipotalamus ya da başka bölgelerdeki bağlantılar vasıtasıyla beslenme modülasyonunda görev alabilmektedir.

Nörepinefrin ve seratonini de içeren çeşitli monoaminler ve bazı nöropeptitler bu kontrol sisteminin nörotransmitterleri veya nöromodülatörleri olarak işlev görmektedir. Bu afferent veri dönüştürücüleri üç ayrı işlemi modüle etmektedir: yiyecek arayışı ve tüketimi, otonom sinir sistemi ve periferik hormon salınımı (59).

Yukarda da belirtildiği üzere, nöropeptit Y bilinen besin tüketim uyarıcıları arasında en kuvvetlisidir. Ghrelin, melanin konsantre edici hormon, GH-releasing

hormon, nörepinefrin, oreksin-A ve oreksin-B (hipokretin) beyinde besin tüketimini uyarmaktadır. Bu hormonlardan ikisi, nörepinefrin ve nöropeptit Y, baskın olarak karbonhidrat alımını uyarmaktadır (67).

$\alpha$ -MSH'nun önemi, hipotalamusta melanokortin-4 reseptörünün (MC4R) bozulmasının masif obeziteye yol açtığı yönündeki gözlemlerle ortaya çıkarılmıştır. Bu anlamda hormonla yarışmaya giren AGRP'nin tanımlanması ve POMC mutasyonu nedeniyle obezite gelişimi arasında ilişki kurulması destekleyici olmuştur (65).

#### 2.1.4.3. Efferent sistem

Anoreksijenik ve oreksijenik iletiler PVN ve lateral hipotalamusta (LHA) işlenirler. Buradan periferik uyarılar sempatik sinir sistemi (enerji harcanımı) veya vagus (enerji depolanması) yolu ile iletilirler. Sempatik sinir sistemi iştah azalması, tiroid stimulan hormon artışı, iskelet kaslarında  $\beta$ 2 reseptörleri üzerinden enerji harcanmasının artırılması ve yağ dokusunda  $\beta$ 3 reseptörleri üzerinden lipolizin uyarılması yolu ile etki eder. Efferent vagus kalp hızını azaltarak, gastrointestinal sistem peristaltizmini ve absorpsiyonu, yağ dokusunda insülin duyarlılığını ve postprandiyal insülin sekresyonunu artırarak enerji depolanmasını sağlar (68). Sempatik sinir sistemi, enerji tüketimi ve kan basıncının düzenlenmesinde tonik bir rol oynar, bununla birlikte, termojenik dokular ve besin tüketimi üzerinde etkili periferik sinir sistemi aktivitesi bu düzenleyici etkide ters ilişkilidir. Bu sinirler beta-3-adrenerjik reseptörler aracılığıyla termojenik dokuları aktive ederek besin tüketimini azaltır. Yağ dokularında beta-3-reseptörü olmayan hayvanların beta-3-agonist uyarılarıyla yiyecek tüketimi etkilenmemektedir (69).

Adrenal yetmezliği ve Addison hastalığı olanlarda kilo kaybı, Cushing sendromundaki gibi efferent bir mediatör olarak glukokortikoidlerin aşırı fazlalığında santral yağ doku birikimi olması dolayısıyla vücut ağırlığının regülasyonunda adrenal glukokortikoidlerin önemi klinik olarak belirgindir. (67) Glukokortikoidlerin yokluğu, leptin eksikliği veya ventromediyal hipotalamus lezyonlarında obezite gelişmez.

### 2.1.5. Çocukluk çağı obezitesi değerlendirme yöntemleri

Obezitenin tanımlanmasında, vücut ağırlığı ile birlikte vücuttaki yağ miktarının ölçülmesine yardımcı olan direkt laboratuvar yöntemleri ya da indirekt yöntemler kullanılmaktadır (10).

#### 2.1.5.1. Vücuttaki yağın direkt ölçümü:

Vücuttaki yağ miktarının doğrudan ölçümünü sağlayan yöntemler aşağıda sıralanmıştır (70).

- Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi
- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması
- Su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması
- Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması
- Yağda eriyen gaz yöntemi
- Nötron aktivasyonu
- Radyolojik görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, nükleer magnetik rezonans)

Obezite yaygın bir problem olduğu için değerlendirmede kullanılan yöntemin ucuz, kolay ve tekrarlanabilir olması gereklidir ve çocuklar için uygun yöntemler seçilmelidir. Vücut yağının ölçümünde kullanılan direkt yöntemler pratik ve ekonomik değildir ve birçoğunun çocukluk yaş grubunda kullanımı da uygun değildir. (70)

#### 2.1.5.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü

1. Görece ağırlık: Çocuğun vücut ağırlığının boyuna uyan ideal ağırlığına göre yüzdesidir. Görece ağırlık formülü aşağıdaki gibidir:

Görece ağırlık = hastanın ölçülen ağırlığı/aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100  
Bu formüle göre %90-110 normal, %110-120 fazla kilolu, >%120 obez olarak sınıflandırılmaktadır (10).

2. Vücut Kitle İndeksi: Obeziteyi tanımlamada DSÖ tarafından önerilen en iyi ölçüldür. VKİ formülü aşağıdaki gibidir:

VKİ (veya body mass index, BMI) = ağırlık (kg)/boy(m)<sup>2</sup>

Her toplumun yaşa ve cinse göre hazırlanmış VKİ persantilleri mevcuttur. Buna göre VKİ %85-95 arasında olanlar fazla kilolu, %95'in üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılır (10).

3.Bel-Kalça Oranı: Kostaların bitimi ile iliak kemik arasındaki en dar bölge ölçülür, kalçaların en geniş mesafesi ölçülür ve birbirine oranlanarak hesaplanır. Bu ölçüm çoğunlukla obezitenin tiplendirilmesinde kullanılır. Erişkinler için sınır değer 0.72'dir. Erkeklerde 1, kadınlarda ise 0.9'un üzerindeki değerler metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için risklidir. Çocuklarda çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (10).

4.Deri-kıvrım kalınlığının ölçümü: Cilt kıvrım kalınlığı kaliper denilen özel aletler ile ölçülür. Vücudun değişik bölgelerinde cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılmaktadır ancak en sık kullanılan bölge triseps cilt kıvrım kalınlığıdır (TCK) (71).

### **2.1.6.Obezitenin komplikasyonları**

#### **2.1.6.1. Endokrin bozukluklar**

Hiperinsülinemi ve insülin direnci obezitenin yol açtığı birçok komplikasyonun ortaya çıkmasına zemin hazırlar ve obezitenin derecesi ve süresi ile orantılıdır. Obezitede yağ dokusundan salgılanan bazı metabolitler, hormonlar ve adipositokinler insülin reseptör ve postreseptör sinyal ileti sisteminde bozulmaya, periferde glukozu hücre içine taşıyan GLUT-4'un azalmasına neden olarak insülinin aktivitesinin azalmasına neden olur ve insülin direncine yol açarlar (10).

Obezlerde yağ dokusunun artması nedeniyle kortizolün yıkımı artar ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın hiperaktivasyonu sonucu serum kortizolü normal ya da artmış olarak ölçülür (10).

Obezitede seks hormonu bağlayıcı globülin düzeyi azalmakta, serbest cinsiyet steroidlerinin serum düzeyi artmaktadır. Obezitede yağ dokusunda androjen- östrojen dönüşümü artar; artan cinsiyet steroidleri kemik yaşının ilerlemesine ve erken puberteye sebep olabilmektedir (10).

Obez çocukların boyları çoğunlukla yaşlılarından daha uzundur, fakat nihai boyları erken puberte ve hızlı kemik gelişimi nedeni ile kısa kalabilmektedir. Obezlerde büyüme hormonunun bazal düzeyi veya uyarılara cevabı yetersiz kalabilmektedir (10).

#### **2.1.6.2.Kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon**

Çocuk ve adolesanlarda obezite, erişkinlikte artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Hipertansiyon ve dislipidemi metabolik sendromun birer bileşenidir.

Metabolik olarak sağlıklı obezite olarak da adlandırılan durumda, çocuk ve adolesanların az bir kısmında kardiyovasküler risk faktörlerine dair kanıt bulunmamaktadır. Bu bireylerde prelinik aterosklerotik hastalık belirtileri de göstermemekte, erişkinlikte metabolik olarak sağlıklı olmaya devam etmektedirler (72).

Obez bireylerde insülin direnci sonucunda oluşan hiperinsulinemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonu hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur. Günümüzde yoğun bir şekilde uygulanan obeziteyi önleme programları sonucunda, obezite koroner kalp hastalıkları için değiştirilebilir bir major risk faktörü olarak kabul edilmektedir (10) .

#### 2.1.6.3.Nörolojik komplikasyonlar

Obezlerde psödotümör serebri tablosunun arttığı rapor edilmiştir (10).

#### 2.1.6.4.Gastrointestinal komplikasyonlar

Obezitede hepatosteatoz ve kolelitiazis çoğunlukla görülmektedir. Hepatosteatoz hiperinsulinemiye bağlı trigliserid ve VLDL üretiminin artması ile ilgilidir (10).

#### 2.1.6.5.Solunum sistemi komplikasyonları

Obeziteye bağlı uyku apnesi gelişebilmektedir (10).

#### 2.1.6.6.Ortopedik komplikasyonlar

Obez bireylerde femur başı epifiz kayması görülmektedir. Artmış vücut ağırlığının sonucu olarak özellikle dizlerde osteoartrite bağlı bulgular ortaya çıkmaktadır (10).

#### 2.1.6.7.Kanser riski

Obezlerde öncelikle meme, uterus, over, kolon, prostat kanserlerinde artma görülmektedir (10).

#### 2.1.6.8.Psikososyal komplikasyonlar

Obez ergenlerde bozuk vücut imajına bağlı depresyon, kendinden nefret etme gibi psikolojik bozukluklar sık görülmektedir (10).

## 2.2.Obezite ve Genetik

Obezite çevresel, davranışsal ve genetik faktörler arasındaki etkileşimleri de içerecek şekilde multifaktöriyel ve kompleks bir patogeneze sahiptir. Geçtiğimiz onyıllar boyunca obezitenin kalıtsal geçişli önemli bir bileşeni olduğunu destekleyen kanıtlar çoğalmıştır. Genetiği obezite ile ilişkilendiren ilk araştırmalar, monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalardan oluşmuş ve vakaların çoğunda kişisel özelliklerle ilişkili spesifik değişkenlerin tanımlanmasından yıllar önce obezitenin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda vücut ağırlığı, bel çevresi ve yağ kütlesinin kalıtım dereceleri değerlendirilmiş ve %35-90 arası değişen sonuçlar elde edilmiştir (73; 74; 75; 76). Bu kalıtım düzeyi tahminlerinin fiziksel aktivite, yaş ve diğer maruziyetler göz önünde bulundurulduğunda büyük değişkenlikler gösterebileceği ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır. Örnek olarak; adolesanlarda ve genç erişkinlerde, daha yaşlı erişkinlere kıyasla daha yüksek oranda kalıtım düzeyleri rapor edilmiştir (77). Evlat edinilmiş çocuklarda benzer zaman diliminde gerçekleştirilen çalışmalarda vücut boyutları ve antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde, evlat edinilmiş çocukların ölçümleri evlat edinen aileye kıyasla biyolojik ebeveynleri ile daha çok ilişkili bulunmuştur (78). Dahası, farklı etnik ve/veya ırksal popülasyonlarda vücut ölçülerinin kalıtım düzeyi oranları varyasyonlar göstermektedir, buna göre Beyaz ırkta ve Asya popülasyonlarında kalıtım düzeyleri yaklaşık %35 civarında seyrederken bu oran Pima Yerlileri ve Güney Denizi Adalılarında %50 ve üzerindedir (79). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar değişkenlik gösterse de obezitenin kalıtım düzeyi günümüzde genel olarak %40-70 arasında, kabaca %50 olarak kabul edilmektedir (80). Bu bilgiler ışığında, bir popülasyonda vücut kütleindeki varyasyonların yaklaşık yarısı genetik faktörlere dayandırılabilir.

Obezite sıklıkla sayısız genetik faktörün minimal katkıları ile poligenik tipte veya nadiren tek bir genin bozukluğuna bağlı olarak monogenik olabilmektedir (10).

### 2.2.1. Poligenetik obezite

Aday genler, enerji homeostazisindeki biyolojik etkileri sebebiyle obezitede rol oynadıkları düşünülen genlerdir. Aday genler obezite ile ilgili üç yolla etki gösterirler. Bunlar; santral sinir sistemi tarafından besin alımı regülasyonu, hedef dokularda glukoz metabolizması ve insülin etkisinin modülasyonudur. Bu etki,

obezitenin indüklediği insülin rezistansının gelişimi ve yağ depolanmasının artımına katkıda bulunabilmektedir. Ve son olarakta enerji sarfının regülasyonu, lipid oksidasyonunu içeren lipid metabolizması, lipolizis ve daha genel anlamda adipoz doku metabolizmasına katkıda bulunabilirler (81).

### **2.2.2. Monogenik obezite**

Tek mutasyon ile obezitenin meydana gelmesi monogenetik obezite olarak adlandırılır. Monogenik obezite genellikle nadir gözlenen ve çocukluk çağında başlayan obezite çeşididir (81).

#### **2.2.2.1. Sendromik Obezite**

Mendeliyen obezite, klinik olarak obezitenin yanında mental retardasyon, dismorfik özellikler ile organ spesifik gelişimsel anomalilerin eşlik ettiği bir durumdur. Mendeliyen obezite olguları, farklı genetik bozukluklar ya da kromozomal anomaliler (otozomal ya da X'e bağlı) nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Prader-Willi Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu ve Alström Sendromu en sık gözlenen monogenetik obezite formudur (81).

<b>Tablo 2:</b> Obezite ile birlikte olan sendromlar (82).			
<b>Sendrom</b>	<b>Klinik bulgular</b>	<b>Kromozom</b>	<b>Sorumlu Gen</b>
Prader-Labhart Willi (PWS) Sendromu	Neonatal hipotoni, mental retardasyon, fasyal dismorfizm, kısa boy, hipogonadizm	Paternal 15q11.2-q12 mikrodelesyonu ya da maternal dizomi	SRPN
Albright Herediter Osteodistrofisi	Kısa boy, kısa metakarplar, mental retardasyon, subkutanöz kalsifikasyonlar, hipokalsemi	20q13.2	GNAS1
Lawrence-Moon-Bardet-Biedl (BBS)	Mental retardasyon, retinitis pigmentosa, polidaktili, hipogonadizm	1q13(BBS1), 16q21(BBS2), 3p13(BBS3), 15q22(BBS4), 2q31(BBS5), 20p12(BBS6)	SDCCAG8/NPHP10
Alström Sendromu	Tip 2 diyabet, retinal dejenerasyon, sağırılık, nefropati, hipogonadizm	2p13	ALMS1
Cohen Sendromu	Mental retardasyon, kısa boy, mikrosefali, oftalmopati, nötropeni	8q22-q23	COH
Borjeson-Forsman-Lehmann Sendromu	Mental retardasyon, hipogonadizm, fasyal dismorfizm, iri kulaklar	Xq26	PHF6
Frajl X Sendromu	Mental retardasyon, hiperkinezi, makroorşidizm, prognatizm	Xq27.3	FMR1
Beckwith Wiedemann Sendromu	Hipogliseni, hiperinsulinemi, hemihipertrofi	11p11.5	KCNQ1OT1

#### 2.2.2.2. Nonsendromik Obezite

Bazı genlerdeki mutasyonların insandaki obezitenin monogenik formlarına yol açtığı bilinmektedir.

#### 2.2.2.2.1.Leptin geni:

Leptin geni leptin ismi verilen proteini kodlamaktadır Leptinden yoksun farelerde hiperfaji, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve infertilite izlenmiştir. Bu farelere leptin uygulanması sonrasında bu sendromun tüm özellikleri gerilemiştir (83).

Leptin yağ hücreleri, plasenta ve daha az olarak barsakta üretilir. Bu protein vasıtasıyla depolanmış yağın miktarı hakkında beyne sinyaller gönderilmektedir. Bu ve diğer gözlemler, adipozite artışı ile birlikte, leptin etkilerine rezistans geliştiğini ve enerji alımının azaltılması amacıyla beyne gönderilen “adipostatik” sinyallerle oluşan negatif geri bildirim mekanizmasının köreldiğini düşündürmektedir (84).

Leptin eksikliğine bağlı obezite primer olarak akraba evliliği olan ailelerde tespit edilmiştir. Ancak, obezitesi olan pek çok insanın leptin geninde herhangi bir anormallik görülmemiş olup artmış yağ kütleleri ile uyumlu şekilde serum leptin konsantrasyonları normaldir. Fizyolojik dozun üzerinde leptin uygulaması yalnızca minimal düzeyde kilo kaybına neden olmaktadır (85).

#### 2.2.2.2.2.Leptin reseptör geni:

Diyabetik fareler ve yağlı ratlarda leptin reseptör defektleri bulunmaktadır. Diyabetik fareler fenotipik olarak leptinden yoksun farelerle özdeşdir. Bu durum obezitenin leptin eksikliğinde veya reseptörüne ait genetik bir defekt nedeniyle ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

#### 2.2.2.2.3.Melanokortin-4 reseptörü:

Melanokortin-4 reseptörünün konjenital eksikliği erken başlangıçlı obezite ve ortalamadan uzun boy ile ilişkilidir. Homozigot mutasyonu olan bir hastadan elde edilen veriler MC4R'nin erken çocukluk dönemindeki leptin kaynaklı anorektik etkilerin büyük bir kısmını düzenlediğini ancak leptinin lineer büyüme ve diğer endokrin akslardaki etkilerinde herhangi bir düzenleyici rol almadığını düşündürmüştür (86; 87). Bir GWAS çalışmasında 16.000 katılımcı incelenmiş, MC4R yakınındaki sık görülen varyantların hem çocuklar hem de erişkinlerde VKİ artışıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (78). Bazı çalışmalarda, bu gendeki heterozigot mutasyonların çocukluk çağındaki şiddetli obezitelere en yaygın monogenik neden

olduğu rapor edilmiştir (87; 88), ancak bu verileri desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (89).

#### 2.2.2.2.4.Proopiomelanokortin (POMC):

Melanosit stimüle edici hormon, MC4R yoluyla leptinin anoreksik etkilerinin iletimini sağlar. POMC geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonları olan bireylerde kortikotropin (ACTH) eksikliği nedeniyle neonatal dönem adrenal kriz tablosu ortaya çıkmaktadır. ACTH, hipotalamusta POMC'tan üretilir ve  $\alpha$ -MSH gibi yiyecek tüketimini azaltmada önemli bir faktördür (90). Bu nedenle, bu tarz POMC mutasyonu olan hastalarda şiddetli hiperfajiye bağlı erken başlangıçlı obezite gelişir. Selektif melanokortin reseptör agonistleri test edilen POMC eksikliği hastalarında bir miktar başarı elde edilebilmiştir (91; 92).

#### 2.2.2.2.5.Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1)

Proprotein konvertazlar (PCs), inaktif pro-peptitleri biyolojik aktif peptitlere dönüştüren bir serin endoproteaz ailesidir (93). Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 1 ve 2 (PCSK1 ve PCSK2) nöroendokrin dokularda selektif olarak üretilir ve burada, pro-opiomelanokortin (POMC), protirotropin salgılatıcı hormon (proTRH), proglukagon ve progonadotropin salgılatıcı hormon (proGnRH) gibi bir dizi spesifik prohormona parçalanır (94). PCSK1'in konjenital eksikliğinin daha önce birbiri ile ilişkisiz üç probandı bildirilmiştir ve bu kondisyon şiddetli hiperproinsülinemi, malabsorptif diyare, hipogonadotropik hipogonadizm, adrenal ve tiroid akslarında parsiyel merkezi defekt ve şiddetli obezite ile ilişkilidir (95; 96). Bu fenotiplerin en azından bazıları, proinsulin, proopiomelanocortin, proglucagon, proGnRH ve proTRH'nin işlenmesinde PCSK1'in bilinen veya var olduğu düşünölen etkileri ile açıklanabilir (93).

PCSK1'in beslenme davranışı ve termojenezdeki atıfların yanı sıra glikoz homeostazı, proinsülin bozuklukları, yağ oksidasyonu ve postabsorbtif dinlenme hali enerji tüketiminde de görev aldığı düşünölmektedir (97). 1997 yılında, doğuştan PCSK1 eksikliği ve ağır obezitesi olan bir hasta bildirilmiştir (98). O günden bu yana, konjenital PCSK1 eksikliği olan başka hastalar da tespit edilmiştir. Konjenital PCSK1 eksikliği olan hastaların tümünün normal doğum kilosunu ile term dönemde doğduğu

bildirilmiştir (97; 98). Bu bebeklerde doğumdan kısa bir süre sonra metabolik asidoz, dehidrasyon ve diyare ortaya çıkmaktadır. Hastaların çoğu sadece total parenteral beslenme ile sağ kalabilmiştir. Orta yaşta (6 yaş civarında), parenteral beslenmeye olan bağımlılık ve ishal azalırken hastalarda hiperfaji, polidipsi, poliüri ve hızlı kilo artışı gelişir (99). Bu multihormon disfonksiyonu içerisinde ayrıca hipokortizolizm, büyüme hormonu eksikliği, postprandial hipoglisemi, hipogonadizm ve tiroid fonksiyonlarında azalma da bulunmaktadır. Farklı hayvan türlerinde, PCSK1 ortologlarındaki Fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin (SNP) yağ birikimi ve büyüme özellikleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (97).

2008 yılında, Benzinou ve ark.α 3 SNP'nin (rs6232, rs6234 ve rs6235) özellikle de rs6234 ve rs6235'in obezite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (100). O zamandan beri, Avrupa, Meksika, Kuzey Amerika ve Asya merkezli kohortlarda başka vaka kontrol çalışmaları yürütülmüştür (101; 102; 103; 104). Bu çalışmalarda Benzinou ve ark.'ın başlangıç bulguları sadece kısmen tekrarlanabilmiştir. Genom çapında ilişkilendirme çağının başlamasıyla birlikte Avrupa, Asya ve Afrika popülasyonlarında birçok çalışma yapılmıştır (105; 106; 107; 108; 109). Vücut kitle indeksine katkıda bulunan birkaç SNP tanımlanmış, ancak PCSK1 SNP'leri BMI ile yalnızca marjinal düzeyde ilişkili bulunmuştur (110; 111).

#### 2.2.2.2.6. Agouti-ilişkili peptid (AGRP)

Agouti ile ilgili protein (AGRP), beyinde Agouti ile ilgili protein /Nöropeptid Y(AGRP / NPY) nöronları tarafından üretilen bir nöropeptittir. Bu peptit yalnızca, hipotalamustaki arkuat çekirdeğin ventromedial kısmında yerleşim gösteren nöropeptid Y (NPY) içeren hücre gövdelerinde sentezlenmektedir (112). AGRP, NPY ile birlikte eksprese edilir, iştahı artırmada, metabolizma ve enerji tüketimini azaltmada görevlidir. İştah stimülatörlerinin en güçlü ve en uzun ömürlü olanlarından biridir. İnsanlarda, Agouti ile ilişkili peptid, AGRP geni tarafından kodlanır (113; 114).

AGRP 112 amino asitten oluşan parakrin bir sinyal molekülüdür. Deride sentezlenen ve tabaka rengini kontrol eden bir protein olan agouti sinyal peptidine (ASIP) olan sekans benzerliğinden esinlenilerek AGRP 1997 yılında bağımsız olarak

tanımlanmıştır (113; 114). AGRP insanlarda 16. Kromozom (16q22) üzerinde bulunmaktadır.

AGRP, primer olarak adrenal bezler, subtaalamik nükleus ve hipotalamusta üretilmektedir, ek olarak daha düşük düzeylerde testis, böbrekler ve akciğerlerde de üretilir. AGRP'nin iştahı uyarıcı etkileri leptin tarafından inhibe edilirken, bu etkiler ghrelin hormonu ile aktive olur. Adipositler besin alımına yanıt olarak leptin sentezler. Bu hormon arkuat nükleusta etki gösterir ve AGRP/NPY nöronlarından oreksijenik peptitlerin salınımını baskılar (115). AGRP/NPY nöronlarında iştahı artırmak için NPY ve AGRP salgısını uyarıcı ghrelin reseptörleri bulunur. AGRP intraselüler sekretuar granüllerde depolanır ve düzenlenmiş bir yolak vasıtasıyla salgılanır (116). AGRP ile ilişkili transkripsiyonel ve sekretuar süreçler enflamatuar sinyallerle düzenlenmektedir (117). Açlık periyotlarında AGRP seviyeleri artış gösterir. AGRP'nin ACTH, kortizol ve prolaktin salınımı için hipotalamik-hipofizer-adrenokortikal aks üzerinde uyarıcı etkileri olduğu tespit edilmiştir. AGRP ayrıca ACTH'nin IL-1 $\beta$  cevabını güçlendirir, bu durum AGRP'nin enflamasyona nöroendokrin cevabın düzenlenmesinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (118). Aksine, AGRP salgılayan nöronlar paraventriküler nükleustan (PVN) TRH salınımını inhibe eder, böylelikle ölümüne açlık halinde enerjinin korunumuna katkı sağlayabilir (119). PVN'deki TRH salgılayan nöronlar AGRP nöronlarını uyardığından bu yolak bir geribildirim döngüsünün parçasıdır (120).

AGRP'nin melanokortin reseptörleri (spesifik olarak MC3R ve MC4R) üzerinde ters agonist etkisi olduğu belirlenmiştir. Melanokortin reseptörleri, MC3R ve MC4R, metabolizma ve vücut ağırlığının kontrolü ile doğrudan ilişkilidir. Bu reseptörler peptit yapılı bir hormon olan  $\alpha$ -MSH (melanosit uyarıcı hormon) tarafından aktive edilirken Agouti-ilişkili protein tarafından antagonize edilirler (121).  $\alpha$ -MSH, MCR ailesinin çoğu üyesinde (MC2-R hariç) geniş çapta etki ederken, AGRP sadece MC3-R ve MC4-R'ye spesifiktir. Bu ters agonizma, yalnızca  $\alpha$ -MSH gibi melanokortin agonistlerinin etkisine karşı olmayıp aynı zamanda maruz kalan hücreler tarafından üretilen cAMP'yi de etkileyerek daha da azaltır. AGRP'nin melanokortin-reseptör sinyalizasyonunu inhibe etme mekanizması henüz tam olarak çözülememiştir. Agouti ilişkili proteinin MSH reseptörlerine bağlanarak ligand bağlanmasına karşı

rekabetçi bir antagonizma oluşturduğu düşünülmektedir (122). B16 melanom hücrelerindeki Agouti proteini üzerine yapılan çalışmalar bu yaklaşımı desteklemektedir. Adrenal bezlerde AGRP ekspresyonu glukokortikoidlerce düzenlenir. AGRP,  $\alpha$ -MSH ile indüklenmiş kortikosteron sekresyonunu bloke eder (123).

AGRP, MC4-R üzerinde kronik antagonizma ile obeziteye yatkınlık yaratır (124). Transgenik farelerde AGRP'nin aşırı salgılanması (veya intraserebroventriküler enjeksiyonu) hiperfaji ve obeziteye neden olmuştur (125), bununla birlikte obez insanlarda (erkeklerde) AGRP plazma seviyelerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (126). AGRP'nin kilo alımı üzerindeki rolünün daha ileri aydınlatılması obezite tedavisinde farmasötik modellerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. AGRP mRNA düzeylerinin akut stresli bir olay sonrası down regülasyona uğradığı belirtilmiştir. AGRP fonksiyonunun kaybedilmesi veya geri kazanılması stres gibi çevresel olaylara adaptif davranışsal cevapların yetersiz kalmasıyla sonuçlanabilir ve bu durumun yeme bozukluklarının da oluşumunda potansiyel bir katkısı olabilir. AGRP genindeki polimorfizmlerin obeziteye ek olarak anoreksia nervosa ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Bazı çalışmalar, stres esnasında AGRP sinyalizasyonunun yetersiz kalmasının tıkınarak yeme davranışını tetiklediğini ortaya atmaktadır. Ölümüne açlık ile indüklenen hipotalamik otofaji serbest yağ asidi oluşumuna neden olur, bu vasıta ile nöronal AGRP düzeyleri düzenlenir (128).

#### 2.2.2.2.7. Diğer genler:

Obezite gelişiminde sayılanlara ek diğer genler de önemli birer rol oynamaktadırlar. Bunlardan ikisi beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve bunun tirozin kinaz reseptörü olan tropomyozin ilişkili kinaz B (TrkB)'dir. Mutasyonu olan çocuklarda şiddetli hiperfaji ve obezite, kısa süreli hafıza bozuklukları, hiperaktivite ve öğrenme güçlüğü görülür (129). Wilms tümörü-aniridi sendromu (WAGR) olan hastalarda kromozom 11p12 üzerinde, BDNF lokusunu da kapsayan delesyon altkümüleri vardır. Bu hastalarda aynı zamanda erken başlangıçlı obezite de görülür (130). Obezite üzerine etkili bir başka gen ise single-minded 1 (SIM1) genidir (131). SIM1 eksikliği olan hastalar hiperfajik olup MC4R eksikliğinde de görülen otonomik disfonksiyonlar eşlik etmektedir, bu da klinik fenotipin bazı yönlerinin

melanokortin sinyalizasyonundaki değişimle açıklanabileceğini akla getirmektedir. SIM1 mutasyon taşıyıcılarında dil ve konuşma becerilerinde gecikme görülebilir ve bu hastalar otistik tipte davranışları da içeren nörodavranışsal anormallikler sergileyebilir. Bu özellikler Prader-Willi sendromunda da görülebilir ancak MC4R eksikliğinin tanınmış özellikleri arasında değillerdir.

### **2.3.Tedavi ve Önlemler**

Çocukluk çağı şiddetli obeziteyi ele almak ve yönetmek için elverişli bir zaman dilimidir. Çocuklar büyümeye devam ettiğinden, kilo alımlarını yavaşlatmak veya ılımlı düzeyde kilo kaybını teşvik etmek çocukların kilolarını normalize etmede yardımcıdır (132). Ancak, çocukların büyüme evresinde olması gerçeğinden dolayı çocukluk çağındaki obezite öncülleri ciddiyle tedavi edilmemektedir. Aşırı kilolu veya obez çocukların “bu sayede büyüyeceği” yanılgısı yaygındır. Etkili bir müdahale olmaz ise, obez olan çocukların %82’si obeziteyi erişkinlik dönemine taşımaktadır (133; 134).

#### **2.3.1.Aile tabanlı davranışsal kilo verme tedavisi (ADT):**

Leonard Epstein, Denise Wilfley ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen ve düzenlenmiş olan çok bileşenli bir davranışsal kilo kontrol girişimidir (135; 136). ADT hem ebeveynleri hem de çocukları içine alır ve bu popülasyonun tedavisinde birinci basamaktır (132). ADT’nin kilo üzerine olumlu etkilerine ek olarak kan basıncı ve kolesterol seviyelerinde azalma ve psikososyal iyilik hali gibi diğer sağlık parametrelerinde de gelişme sağlar (137; 138).

Çocuğun ağırlık durumunu iyileştirme amacıyla ADT, davranışsal tedavi teknikleri ve ebeveyn veya bakıcının aktif katılımı vasıtasıyla enerji dengesiyle ilişkili davranışların (örn. kalorik alımın azaltılması ve kalori tüketiminin artırılması) değişimini hedefler. ADT’de ebeveyn veya bakıcı (ki bunlar da sıklıkla aşırı kilolu veya obezdir) kendi enerji dengeleyici davranışlarını değiştirmeleri için cesaretlendirilir ve bu çabaya çocuklar da dahil edilir. Daha ilerisi, ebeveyn veya bakıcının ev ortamını da uygun şekilde düzenlemeleri tüm ailenin enerji dengeleyici davranışlarını düzenlemede faydalı olacaktır. Ev halkı yoluyla yapılan bu değişiklikler ADT’nin önemli bir ilkesidir.

### **2.3.2.Diyetsel düzenlemeler**

ADT'nin diyetsel düzenlemeler açısından üç temel hedefi vardır: (1) kalorik alımın azaltılması, (2) besin kalitesinin artırılması, ve (3) yiyecek tercihlerinin değiştirilmesi. Besin kalitesini artırırken kalorik alımın azaltılmasını desteklemek amacıyla yiyeceklerin trafik ışıklarının renkleri şeklinde kategorize edilmesi gibi yöntemlere başvurulmaktadır. Bu şekilde, aileler yavaş yavaş porsiyon boyutlarını azaltarak, yüksek enerjili, düşük besleyici yoğun gıdaları (kırmızı gıdalar) tüketmeyi azaltarak, daha düşük kalorili ve daha besleyici gıda (yeşil gıdalar) alımlarını artırarak ve düzenli olarak günde üç öğün tüketerek daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kademeli olarak benimserler (139).

### **2.3.3.Egzersiz**

Egzersiz insülin düzeylerini azaltmakta, glukoz toleransını düzeltmekte, lipid profilinde High Density Lipoprotein (HDL) artma, trigliseridlerde azalmaya yol açmakta, sistolik (5-15 mmHg) ve diyastolik (5-10 mmHg) kan basıncını düşürmekte, hastaların psikolojik olarak kendini daha iyi hissetmesini sağlamaktadır. Egzersiz lipolizin güçlü bir uyarıcısıdır. Yağ depolarındaki trigliseridlerden serbest yağ asidlerinin salınımı ile kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece egzersiz enerji kullanımını artırır, negatif kalori dengesi sağlar. Tek başına egzersiz VK'ni %2-3 azaltır. Egzersiz haftada en az 3 kez, 30 dakika süresince ter atacak kadar yapılmalıdır. Egzersiz yoğunluğu ve süresi yavaş yavaş artırılmalıdır (140).

### **2.3.4. İlaç tedavisi**

Çocukluk çağında özellikle 16 yaşından önce obezite tedavisinde kullanılan ilaç sayısı oldukça kısıtlıdır. Dengeli, uygun kalorili beslenme ve egzersiz ile birlikte olduğu zaman ilaç tedavisinin başarılı olduğu gösterilmiştir. VKI>95 olan, obezite ile birlikte diyet ve egzersiz yapmayı zorlaştıran ilave sorunları olan çocuklarda ilaç tedavisi önerilebilir (141).

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır; iştah azaltıcı olanlar, gastrointestinal lipaz inhibitörleri, insülin sekresyonunu ve direncini azaltan ilaçlar ve leptin sayılabilir. Sibutramin erişkinlerde kullanılan santral etkili bir iştah azaltıcıdır,

nöradrenalin, serotonin, dopamin gibi anoreksijenik hormonların geri alımını inhibe ederek açlık hissini azaltır (141).

Metformin; insülin direncini azaltan, hepatik glukoneogenezisi ve yağ dokusunda lipogenezi inhibe eden bir ilaçtır. On yaş üzeri tip 2 diyabeti olan çocuklarda ve obezlerde insülin direncinin tedavisinde kullanılabilir. Abdominal rahatsızlık, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz gibi yan etkileri bildirilmiştir. Yağ dokusundan sentezlenen leptin, organizmanın enerji homeostazisini dengeleyen başlıca hormonlardır. Konjenital leptin eksikliği olan çocuklarda leptin tedavisi ile insülin direnci, dislipidemi ve karaciğer yağlanması düzelme sağlanmaktadır (141).

### **2.3.5. Cerrahi tedavi**

Morbid obezlerde uygulanan cerrahi tedaviye genel olarak bariatrik cerrahi denilmektedir. Bariatrik cerrahide; jejunioileal ve gastrik bypass, gastrik duplikasyon, gastrik bandaj gibi yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi için hasta seçim ölçütleri çeşitlilik göstermekle birlikte en sık kullanılan ölçütler şunlardır (142):

1. Masif obezite (ideal ağırlığın iki katından fazla ağırlık) bulunması
2. Masif obezitenin en az iki yıldır var olması
3. En az bir yıl süre ile diyet tedavisi uygulanması ve bu tedavinin yetersiz olduğunun klinisyenlerce belirlenmesi
4. Obeziteye yol açabilecek metabolik veya endokrin bir hastalık (Cushing Sendromu, hipotiroidizm) bulunmaması
5. Ameliyat riskini artırabilecek ek hastalık bulunmaması
6. Ameliyat sonrası yan etkiler ve komplikasyonlar anlatıldıktan sonra hastanın tedaviye istekli olması
7. Hastanın mental kapasitesinin ve emosyonel durumunun ameliyatı ve ameliyat sonrası oluşacak değişiklikleri tolere edebilecek düzeyde olması

8. Hastanın psikolojik olarak stabil olduğunun psikiyatristlerce belirlenmiş olması (142).

Son yıllarda morbid obez adolesanlarda bariatrik cerrahi uygulamalarıyla erişkinlerdeki gibi başarılı sonuç elde edilmelerine rağmen barsak obstruksiyonları, pulmoner emboli, ülserler, mikronutrient eksiklikleri gibi ciddi komplikasyonları görülebilmektedir (142).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Düzce üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 22.01.2018 tarihinde 2018/19 karar numarası ile onay alınmıştır.

#### 3.1. Grupların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin polikliniğine başvuran, VKI persantilleri %95 persantilin üzerinde 2-18 yaş arası ve 3 kuşak jenerasyondan birinde obez birey olan 40 hasta ile obezite dışı başka sebeplerle polikliniğimize başvuran VKI persantili %85 persantilden düşük olan 18 kontrol alındı. Obez hastalar seçilirken obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olmasına özen gösterildi. Çalışmaya kronik hastalıkları olan (kardiyovasküler, gastrointestinal ve solunum sistemi), obeziteye sebep olabilecek ilaç kullanım öyküsü olan (steroidler ve antipsikotikler), ikincil obezite ile sonuçlanan endokrin patolojisi olan (Cushing sendromu, hipotroidi vb) veya obezite ile ilişkili sendromlardan (Prader-Willi ve Laurence-Moon Biedl sendromları dahil) şüphelenilen hastalar alınmadı.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 2 cc venöz kan EDTA' lı tüpe alındı. Bu kan örneklerinden RNA izolasyonu yapıldı. RNA izolasyonunun nasıl yapıldığı aşağıdaki bölümde özetlenecektir.

Hasta grubun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- VKI persantilleri %95'in üzerinde olması
- 2-18 yaşları arasında olması
- 3 kuşak jenerasyondan birinde obez bireyin olması
- Herhangi bir kronik hastalığı (kardiyovasküler, gastrointestinal ve solunum sistemi) olmayan, obeziteye sebep olabilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan (steroidler ve antipsikotikler), ikincil obezite ile sonuçlanan endokrin patolojisi olmayan (cushing sendromu, hipotroidi vb) veya obezite ile ilişkili sendromları (Prader-Willi ve Laurence-MoonBiedl sendromları dahil) olmayan bireyler
- Çalışmaya katılmak için onay vermesi

Kontrol grubun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- VKI persantilleri %85'in altında olması
- 2-18 yaşları arasında olması
- Herhangi bir kronik hastalığı (kardiyovasküler, gastrointestinal ve solunum sistemi) olmayan, obeziteye sebep olabilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan (steroidler ve antipsikotikler), ikincil obezite ile sonuçlanan endokrin patolojisi olmayan (cushing sendromu, hipotroidi vb) veya obezite ile ilişkili sendromları (Prader-Willi ve Laurence-Moon Biedl sendromları dahil) olmayan bireyler
- Çalışmaya katılmak için onay vermesi

### **3.2. Demografik ve Klinik Değerlendirme**

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ve yakınlarına aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Olguların genel bilgileri olguların kendilerine ve/veya anne-babalarına soruldu. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinden yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, bebeklikte beslenme şekli, ek bir hastalığının olup olmadığı, gestasyonel diyabet öyküsü, obezite başlangıç yaşı, ailesinde diyabet öyküsü, ailesinde kardiyovasküler hastalık olup olmadığı, karbonhidrat ağırlıklı beslenip beslenmediği, egzersiz yapma durumu, TV-bilgisayar ile geçirilen süre, okul başarısı, ilaç kullanım öyküsü sorgulandı.

Tüm hastaların genel sistemik muayeneleri yapıldı ve olgular puberte dönemine göre prepubertal ve pubertal olmak üzere sınıflandırıldı. Puberte değerlendirmesi için Tanner evreleme sistemi kullanıldı. Erkeklerde testis volümünün 4 ml ve kızlarda meme gelişiminin Tanner evre II ve üzerinde olması ergenlik olarak değerlendirildi.

Araştırmaya dahil edilen obez ve kontrol grubunun bireyleri ayakta ayakkabısız olarak, ayakta üzerlerinde hafif giysiler varken duvara monte Stadiometre (Harpenden) ile boyları ölçüldü. Ağırlıkları ise ADE marka dijital tartı ile ölçüldü. Obezite tanısı VKİ persantiline göre konuldu. VKİ  $\text{Ağırlık(kg)/Boy}^2(\text{m}^2)$  formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut ağırlığı, boy, VKI persantil değerleri Neyzi ve

arkadaşlarının Türkiye'deki çocuklar için yapmış oldukları referans değerleri çalışmasına göre hesaplandı (143).

Hastaların bel çevresi ayaktayken ve normal solunum sırasında umblikus hizasından ölçüldü. Bel çevresi persantil değerleri Öztürk ve arkadaşlarının Türkiye'deki çocuklar için yapmış oldukları referansa değerleri çalışmasına göre hesaplandı (144). Kalça ölçümleri ise kalça bölgesinin en geniş bölümünden alındı ve cm olarak değerlendirildi.

Kan basıncı ölçümü yapılmadan önce tüm vakalar 10 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, yaşına uygun manşon kullanılarak, civalı sfingomanometre ile ölçüm yapıldı. Sistolik ve diyastolik arteriyal tansiyon değerleri yaş, cinsiyet ve boylara uygun referanslara göre değerlendirildi (145) . Kan basıncı değerleri boya göre >95 persantil olanlar yüksek kabul edildi.

### **3.3. Laboratuvar Değerlendirme**

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden yaklaşık 8-12 saatlik açlık sonrası gen analizi için 2 cc venöz kan EDTA' lı tüpe, biyokimyasal parametreler için seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüplerine 2 cc venöz kan alındı.

AST, ALT, HbA1C, HDL, LDL, Total kolesterol, Trigliserid, Açlık kan şekeri, İnsülin, Kortizol, TSH, sT4, tetkikleri yapıldı. İnsülin rezistansı için Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) skoru değerlendirildi HOMA-IR, açlık insülin ( $\mu\text{IU/mL}$ ) x açlık serum glikoz ( $\text{mg/dl}$ ) /405 formülü ile hesaplandı. Olguların PCSK1 ve AGRP genlerinin ekspresyon düzeyleri için alınan venöz kan örneklerinden aynı gün RNA izolasyon işlemi yapıldı. İzole edilen RNA örneklerinden kit kullanılarak cDNA' lar elde edildi. Kullandığımız primerler PCSK1 ve AGRP mRNA' larına spesifiktir ve çoğaltılan bölgeyi görünür hale getirmek için TaqMan probu kullanıldı. Gen ekspresyonlarının nasıl çalışıldığı aşağıda daha ayrıntılı olarak özetlendi.

Hastaların kemik yaşını değerlendirmek için sol el ve el bileği grafisi çekildi. Hastaların kemik yaşı hastaların yaşı ve cinsiyetine göre Hand Bone Age A Digital Atlas of Skeletal Maturity atlasına göre değerlendirildi.

Serum glikoz, AST, ALT, TG, LDL, HDL, VLDL değerleri biyokimya laboratuvarında bulunan BECKMAN COULTER AU680 cihazı ile çalışıldı.

TSH, sT4, insülin endokrin laboratuvarında bulunan BECKMAN COULTER UNİCEL DxI 600 cihazı ile çalışıldı.

HBA1C, BİO-RAD VARIANT II cihazı ile çalışıldı. Serum kortizol ROCHE cobas 6000 cihazı ile çalışıldı.

## **PCSK1 ve AGRP GENLERİ EKSPRESYON ÇALIŞMASI**

Uygulanan yöntem:

RNA izolasyon:

Kandan MACHEREY-NAGEL Nucleospin RNA Blood kiti ile RNA izole edildi.

400 µl EDTA kan üzerine 400 µl DL eklendi.

10 µl proteinaz K ilave edilip, çalkalandı ve oda sıcaklığında 3-15 dk bekletildi.

400 µl %70'lik etanol eklendi. Filtreye aktarıldı. 11.000 g'de 30 sn santrifüj edildi.

Kolonlar değiştirildi. 350 µl MDB eklendi, 11.000xg 30sn santrifüj edildi.

95 µl rDNase eklendi. Çalkalanıp, 15 dk oda sıcaklığında bekletildi.

Yıkama aşamasında 200 µl RB2 (11.000xg 30 sn), 600 µl RB3 (11.000xg 30 sn) ve 250 µl RB3 (11.000xg 2 dk) eklendi.

60 µl RNase-free H2O eklenip 11.000xg 'de 30sn santrifüj edildi.

RNA ÖLÇÜMLERİ nanodrop ile yapıldı.

## **cDNA SENTEZİ**

RNA konsantrasyonlarına göre 1-6 ml RNA kullanıldı. (dH2O ile tamamlandı)

2 ml oligod T VN23 eklenip, 65 C'de 5 dk denatüre edildi.

10 ml reaction mix, 2 ml enzim miks karışımı 12'şer mikrolitre ependorf tüplere dağıtıldı. Oluşturulam mix RT-PCR cihazına konularak aşağıdaki şekilde programlanarak cDNA sentezi yapıldı.

- 42C'de 60dk,
- 80C'de 5 dk
- 4C'de ∞.

Şeklinde RT-PCR işlemi uygulanara 20 ml cDNA elde edildi.

## PCR KURULUMU:

### **Aktin RT-PCR**

Yapılan çalışmada internal kontrol olarak aktin kullanılmıştır. Aktin geni ekspresyonu için aşağıdaki bileşenler kullanılmıştır.

- 5 ml probe master miks
- 2 ml dH<sub>2</sub>O
- 0,5 ml primer (aktin)

### **AKTİN, PCSK1 ve AGRP GENLERİNİN EKSPRESYONUNUN RT-PCR İLE TESPİTİ**

Yapılan çalışmada Roche LightCycler 480 cihazı kullanıldı.

Kit: KrosMelt

20 µl probe mix

5 µl cDNA

Syber Green kullanılarak RT-PCR ile gen ifadesi çalışıldı. Farklı genler için aşağıda belirtilen PCR programları kullanıldı. Actin referans geni kullanılarak relatif ekspresyon delta/delta CT yöntemi kullanılarak hesaplandı.

### **ACTİNE**

Pre-incubation: 95C'de2 Dakika (ramp rate 4,4 C/sn) x1

Amlification: 95C 15sn (4,4 ramp rate), 55C 1dk (2,2 C/sn) analiz modu:  
Quantification x50 tekrar

Cooling: 37C 30 sn (2,2 ramp rate) x1

Workflow: Rel Quant olarak belirlendi.

MVK/ NLRP12 Analiz: Advanced Relative Quantification

PCSK/AGRP Analiz: Abs Quant

Detection Format: Mono Color Hydrolysis Probe/ UPL Probe

### **PCSK1/AGRP**

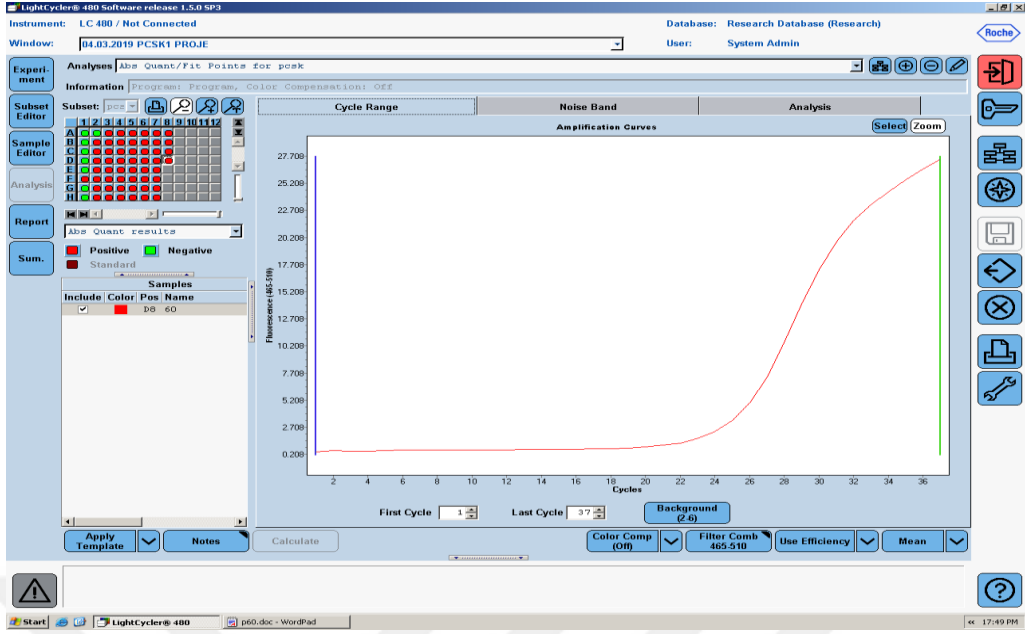
Program1: 95C 2dk x1

Program2: Quantification (95C 5sn, 59C 10sn, 72C 15sn) x37

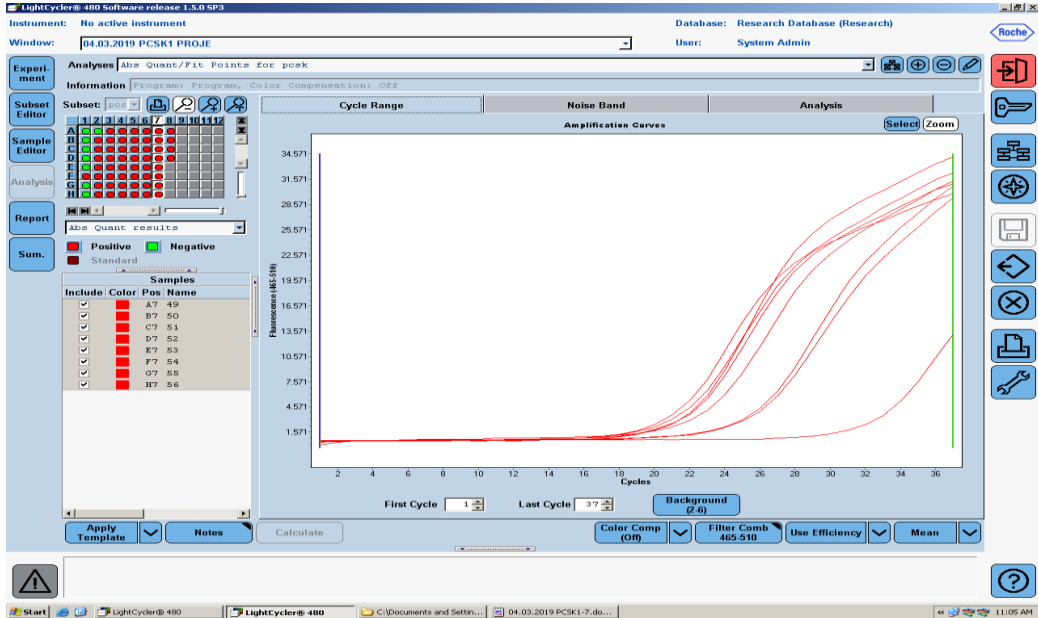
Detection Format: Syber Green/ HRM Dye

Tüm PCSK1, AGRP ve internal kontrol olarak kullanılan aktin geninin ekspresyonunu tespit etmek için 39. Siklustan önce tüm pikler real time PCR'da alındı.

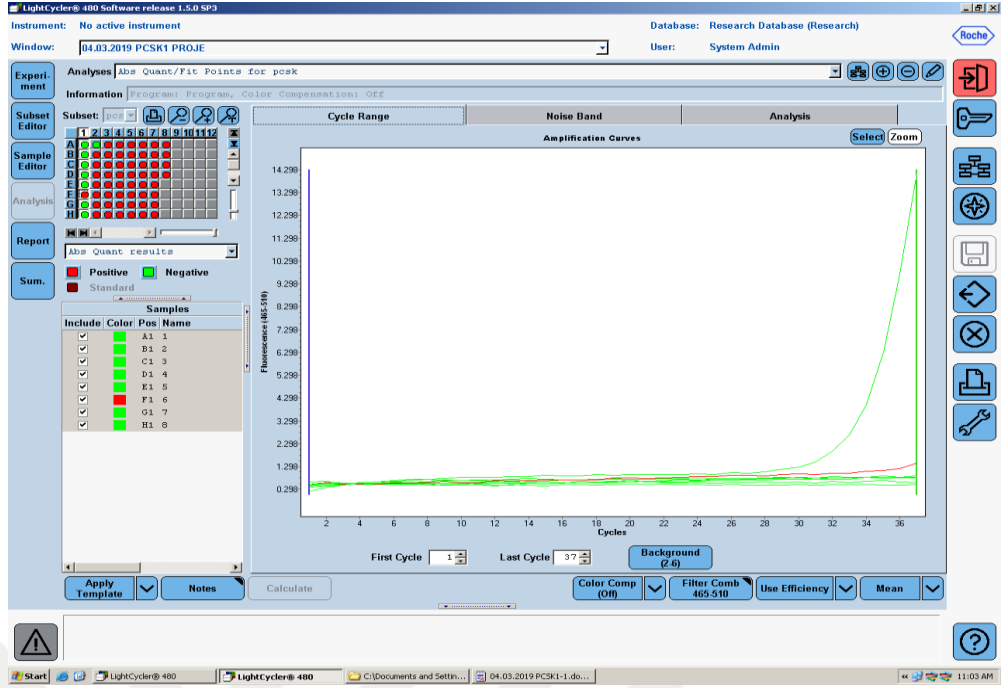




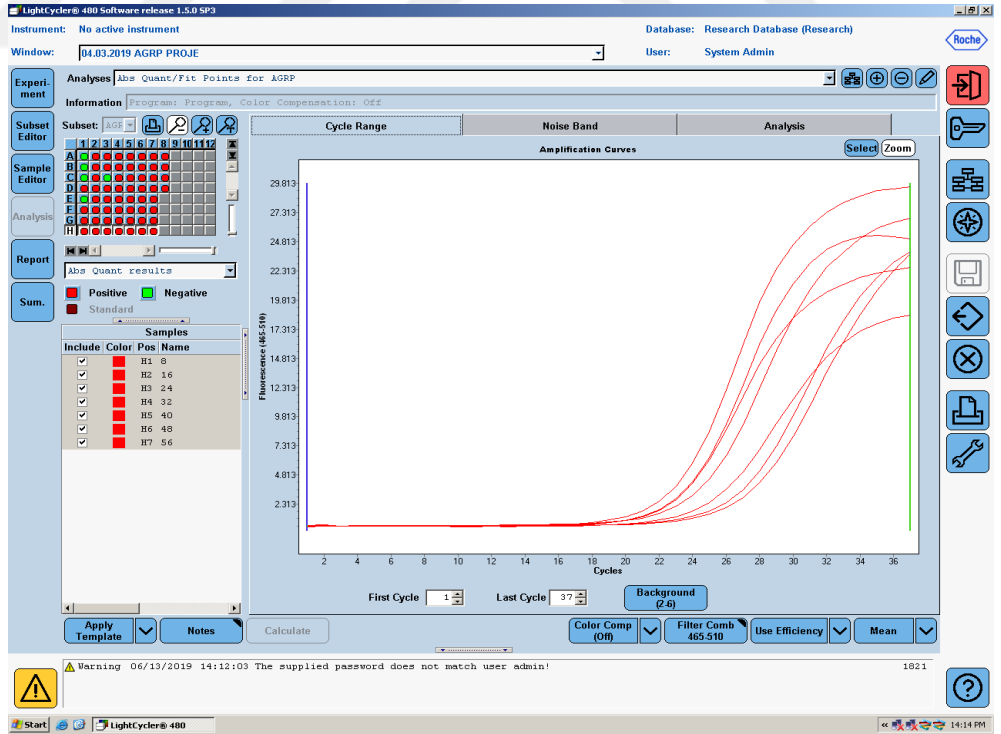
Şekil 1: Obez grupları için PCSK1 geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti



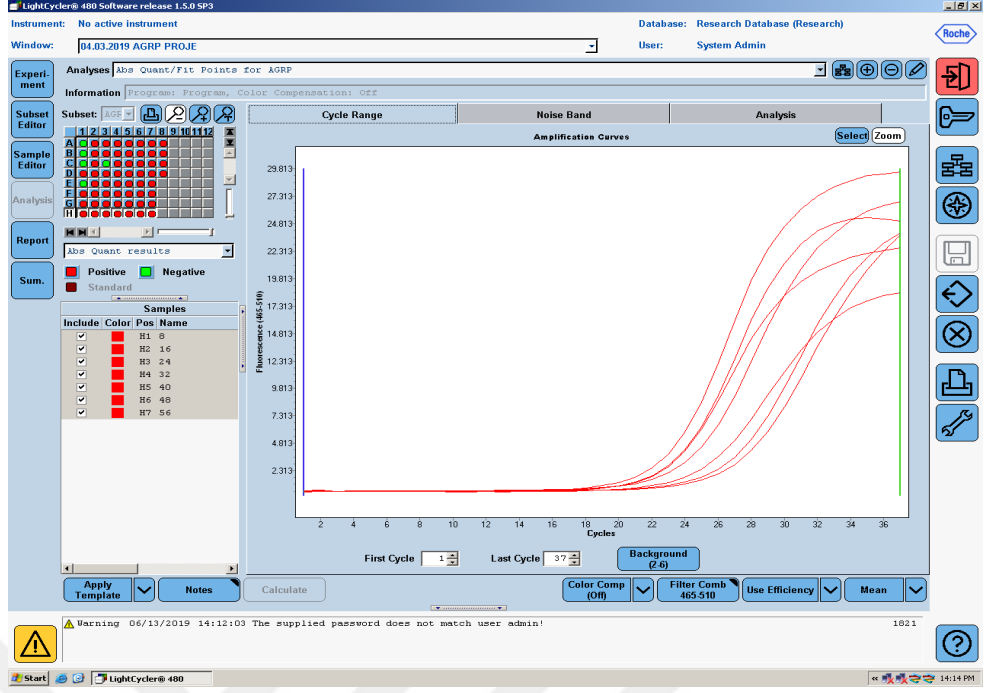
Şekil 2: Kontrol grupları için PCSK1 geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti



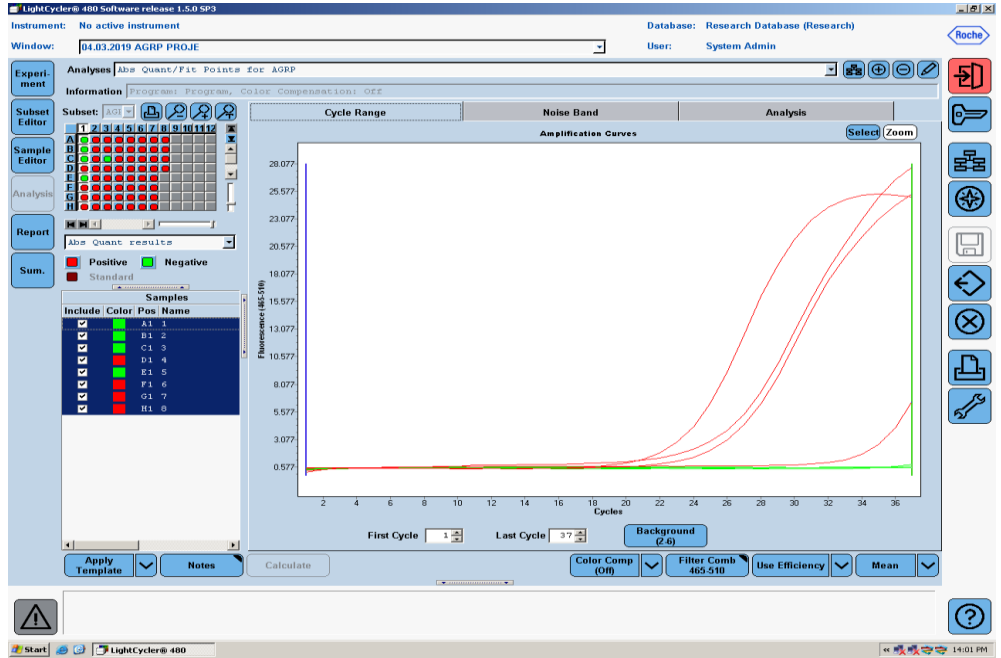
Şekil 3: Kontrol ve obez grup için AGRP geninin ekspresyon düzeyinin tespiti için örneklerin RT-PCR cihazına yüklenmesi



Şekil 4: Obez grupları için AGRP geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti



Şekil 5: Obez ve kontrol grupları için AGRP geninin RT-PCR cihazında ekspresyonlarının tespiti



Şekil 6: PCSK1 ve AGRP genlerinin rölatif ekspresyonunun tespitinde internal kontrol olarak kullanılan aktinin ifade düzeyinin belirlenmesi

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen obez hastaların yaşı ( $10,53\pm 3,13$  yıl) ve cinsiyeti 19 erkek, 21 kız ile kontrol grubunun yaş ortalaması ( $8,83\pm 4,47$  yıl) ve cinsiyeti 10 erkek, 8 kız arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla,  $p=0,108$  ve  $p=0,570$ ) (Tablo 3).

Obez grubunun vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ile kontrol grubunun vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ); kontrol grubunun doğum ağırlığı, obez grubunun doğum ağırlığından düşük olmasına rağmen aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,110$ ) (Tablo 3).

Obez grubunun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi ile kontrol grubunun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla  $p=0,000$ ;  $p=0,001$ ) (Tablo 3).

Obez grubunun ALT, trigliserid, insulin, TSH , sT4, HOMA-IR, delta kemik yaşı ve kemik yaşı ile kontrol grubunun ALT, trigliserid, insulin, TSH, sT4, HOMA-IR, delta kemik yaşı ve kemik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,024$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$  ve  $p=0,002$ )(Tablo 3).

**Tablo 3: Obez ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve klinik bulgularının karşılaştırılması**

	<b>Obez Grubu Ort±SDS (Min-Max) n=40</b>	<b>Kontrol Grubu Ort±SDS (Min-Max) n=18</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	10,53±3,130 (4-15)	8,83±4,473 (3;15)	-1,607	0,108
Vücut Ağırlığı SDS	3,007±0,787 (1,12;5,02)	-1,112±1,458 (-3,34;1,5)	-6,034	<b>0,000</b>
Boy SDS	0,584±1,417 (-2,77;3,35)	-1,257±1,079 (-3,44;0,63)	-4,202	<b>0,000</b>
VKI SDS	2,942±0,479 (2,31;4,55)	-1,016±1,467 (-3,44;1,42)	-6,051	<b>0,000</b>
Bel Çevresi (cm)	95,088±13,799 (66,50;124)	58,167±12,958 (45;107)	-5,541	<b>0,000</b>
Kalça Çevresi (cm)	96,925±12,465 (67;124)	68,056±12,369 (49;99)	-5,407	<b>0,000</b>
Sistolik Tansiyon (mm/Hg)	122,250±14,934 (90;160)	104,167±7,906 (85;110)	-4,594	<b>0,000</b>
Diastolik Tansiyon (mm/Hg)	81,875±18,766 (60;180)	62,500±8,090 (50;70)	-4,746	<b>0,000</b>
Doğum Ağırlığı (gr)	3072,75±675,061 (1900; 4500)	2750,56±641,565(1100;3900)	-1,598	0,110
PCSK1 Gen Ekspresyonu	-2,629±4,003(-15,960;8,570)	1,134±2,441 (-2,560;6,500)	-4,325	<b>0,000</b>
AGRP Gen Ekspresyonu	-1,148±3,212(-13,730;28,620)	0,775±1,133 (-2,030;2,790)	-3,446	<b>0,001</b>
AST(U/L)	32,730±15,195 (17,40;90,80)	39,294±26,273 (22,20;136)	-1,042	0,297
ALT (U/L)	35,240±27,481 (11,60;127,20)	19,583±10,976 (10,80;54)	-2,975	<b>0,003</b>
HbA1c (%)	5,180±0,254 (4,70;5,80)	5,006±0,352 (4,20; 5,70)	-1,824	0,068
HDL (mg/dL)	44,043±9,296 (30,20;73,80)	46,294±6,632 (35,20;56,20)	-1,328	0,184
LDL (mg/dL)	100,373±32,758(48,50;209,80)	93,578±28,161 (49,70;163)	-0,252	0,801
Trigliserid (mg/dL)	115,675±52,223 (41;239)	73,111±23,394 (35;144)	-2,875	<b>0,004</b>
Açlık Glikoz (mg/dl)	85,340±85,982 (68; 102,60)	88,556±8,271 (71,40;104,6)	-1,639	0,101
Kolesterol (mg/dL)	167,550±39,226 (90;303)	154,444±31,142 (96;224)	-0,950	0,342
İnsülin (uIU/mL)	17,117±9,730 (2,17;43,52)	4,141±2,389 (1,37;8,70)	-5,345	<b>0,000</b>
Kortizol (ug/dl)	8,841±5,439 (2,35;27,7)	7,602±3,413 (1,58; 14,37)	-0,319	0,749
TSH (uIU/mL)	2,802±1,386 (0,96;6,55)	1,901±1,113 (0,28;4,43)	-2,538	<b>0,011</b>
sT4 (ng/ml)	0,761±0,113 (0,56;1,02)	0,824±0,087 (0,66;1,02)	-2,263	<b>0,024</b>
HOMA-IR	3,648±2,188 (0,43;9,33)	0,776±0,386 (0,30;1,51)	-5,580	<b>0,000</b>
Kemik Yaşı	12,263±3,376 (4;18)	8,083±4,466 (2;15)	-3,105	<b>0,002</b>
Delta Kemik Yaşı	1,563±1,383 (-1;4)	-0,278±0,521 (-1;1)	-4,617	<b>0,000</b>

**VKI:** Vücut kitle indeksi

**HDL:** High-density lipoprotein

**LDL:** Low-density lipoprotein

**TSH:** Troid stimüle edici hormon

**Min-Max:** Minimum-Maximum

**SD:** Standard deviation

**Delta kemik yaşı:** kemik yaşı-takvim yaşı

Obez grup ile kontrol grubun arasında karbonhidrat ağırlıklı beslenme (p=0,001), TV-bilgisayar karşısında 2 saatten fazla vakit geçirme (p=0,023), okul başarısı (p=0,004), sistolik tansiyon (p=0,000), diyastolik tansiyon (p=0,000), puberte muayenesi (p=0,002), akantozis (p=0,005), stria (p=0,000), trigliserid (p=0,012), insülin (p=0,000), sT4 (p=0,011) ve HOMA-IR (p=0,000) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (Tablo 4).

**Tablo 4. Obez ve kontrol gurubunun yaşam tarzı, aile öyküsü ve bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

		Obez Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	$\chi^2$	P
<b>Beslenme Durumu</b>	<b>Anne sütü</b>	23 (57,5)	9 (50)	1,910	0,385
	<b>Mama</b>	1 (2,5)	2 (11,1)		
	<b>Anne sütü+mama</b>	16 (40)	7 (38,9)		
<b>Ailede Diyabet</b>	<b>Var</b>	30 (75)	10 (55,6)	2,193	0,219
	<b>Yok</b>	10 (25)	8 (44,4)		
<b>Gestasyonel Diyabet</b>	<b>Var</b>	4 (10)	2 (11,1)	0,017	1,000
	<b>Yok</b>	36 (90)	16 (88,9)		
<b>Ailede KVS Hastalık</b>	<b>Var</b>	24 (60)	10 (55,6)	0,101	0,751
	<b>Yok</b>	16 (40)	8 (44,4)		
<b>Karbonhidrat Beslenme</b>	<b>Var</b>	34 (85)	7 (38,9)	12,739	<b>0,001</b>
	<b>Yok</b>	6 (15)	11 (61,1)		
<b>TV-bilgisayar Karşısında 2 Saatten Fazla Vakit Geçirme</b>	<b>Var</b>	25 (62,5)	5 (27,8)	5,994	<b>0,023</b>
	<b>Yok</b>	15 (37,5)	13 (72,2)		
<b>Egzersiz</b>	<b>Var</b>	16 (40)	11 (61,1)	2,224	0,163
	<b>Yok</b>	24 (60)	7 (38,9)		
<b>Okul Başarısı</b>	<b>Okul öncesi</b>	1 (2,5)	6 (33,3)	11,153	<b>0,004</b>
	<b>İyi</b>	35 (87,5)	11 (61,1)		
	<b>Kötü</b>	4 (10)	1 (5,6)		
<b>Sistolik Tansiyon</b>	<b>Normal</b>	20 (50)	18 (100)	13,737	<b>0,000</b>
	<b>Yüksek</b>	20 (50)	0 (0)		
<b>Diyastolik Tansiyon</b>	<b>Normal</b>	12 (30)	18 (100)	24,360	<b>0,000</b>
	<b>Yüksek</b>	28 (70)	0 (0)		
<b>Puberte Muayenesi</b>	<b>Prepubertal</b>	15(37,5)	13(72,2)	5,994	<b>0,014</b>
	<b>Pubertal</b>	25(62,5)	5(27,8)		
<b>Akantozis</b>	<b>Var</b>	13 (32,5)	0 (0)	7,540	<b>0,005</b>
	<b>Yok</b>	27 (67,5)	18 (100)		
<b>Stria</b>	<b>Var</b>	19 (47,5)	0 (0)	12,715	<b>0,000</b>
	<b>Yok</b>	21 (52,5)	18 (100)		
<b>Trigliserid</b>	<b>Normal</b>	25 (62,5)	17 (94,4)	6,341	<b>0,012</b>
	<b>Yüksek</b>	15 (37,5)	1 (5,6)		
<b>İnsülin</b>	<b>Düşük</b>	0 (0)	5 (27,8)	21,936	<b>0,000</b>
	<b>Normal</b>	19 (47,5)	13 (72,2)		
	<b>Yüksek</b>	21(52,5)	0(0)		
<b>sT4</b>	<b>Düşük</b>	26 (65)	5 (27,8)	6,913	<b>0,011</b>
	<b>Normal</b>	14 (35)	13 (72,2)		
<b>HOMA-IR</b>	<b>Normal</b>	18 (45)	18 (100)	15,950	<b>0,000</b>
	<b>Yüksek</b>	22 (55)	0 (0)		

**KVS: Kardiyovasküler**

Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan obezlerin 15'i (%43,9) erkekti 17si (%53,1) kızdı. Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan obez grubunun yaşı (9,63±2,76 yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması (8,83±4,47 yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,365) (Tablo 5).

Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan obez grubun grubun vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ile kontrol grubun vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık var iken (sırasıyla p=0,000, p=0,002, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000); obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan grubun doğum ağırlığı, kontrol grubun doğum ağırlığından yüksek olmasına rağmen aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,119) (Tablo 5).

Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan hasta grubun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi ile kontrol grubun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla p=0,000; p=0,003) (Tablo 5).

Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan hasta grubunun ALT, HbA1c, trigliserid, insülin, TSH, sT4, HOMA-IR, kemik yaşı ve delta kemik yaşı ile kontrol grubun ALT, HbA1c, trigliserid, insülin, TSH, sT4, HOMA-IR, kemik yaşı ve delta kemik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla p=0,02, p=0,033, p=0,003, p=0,000, p=0,012, p=0,045, p=0,000, p=0,012 ve p=0,000); (Tablo 5).

**Tablo 5: Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan hasta ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve klinik bulgularının karşılaştırılması**

	<b>Obez Grubun n±SDS (Min-Max)</b>	<b>Kontrol Grubun n±SDS (Min-Max)</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	9,63±2,768 (4;15)	8,83±4,473 (3;15)	-0,905	0,365
<b>Vücut Ağırlığı SDS</b>	3,176±0,782 (1,12;5,02)	-1,112± 1,458(-3,34;1,50)	-5,801	<b>0,000</b>
<b>Boy SDS</b>	0,877±1,380(-2,77;3,35)	-1,257±1,079 (-3,44;0,63)	-4,558	<b>0,000</b>
<b>VKI SDS</b>	3,010±0,496(2,31;4,55)	-1,016±1,467 (-3,44;1,42)	-5,821	<b>0,000</b>
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	93,547±13,703 (66,50;124)	58,167±12,958 (45;107)	-5,308	<b>0,000</b>
<b>Kalça Çevresi (cm)</b>	94,984±12,4 (67;121)	68,056±12,369 (49;99)	-5,108	<b>0,000</b>
<b>Sistolik Tansiyon (mm/Hg)</b>	121,563±15,263 (90;160)	104,167±7,906 85;110)	-4,241	<b>0,000</b>
<b>Diastolik Tansiyon (mm/Hg)</b>	81,719±20,620 (60;180)	62,500±8,090 (50;70)	-4,385	<b>0,000</b>
<b>Doğum Ağırlığı (gr)</b>	3117,50±719,767(1900; 4500)	2750,56±641,565 (1100;3900)	-1,557	0,119
<b>PCSK1 Gen Ekspresyonu</b>	-2,553±4,451(-15,960;8,570)	1,134±2,441 (-2,560;6,500)	-3,881	<b>0,000</b>
<b>AGRP Gen Ekspresyonu</b>	-0,995±3,475(-13,730;8,620)	0,775±1,133 (-2,030;2,790)	-2,951	<b>0,003</b>
<b>AST (U/L)</b>	35,419±16,174 (17,40;90,80)	39,294±26,273 (22,20;136)	-0,647	0,518
<b>ALT (U/L)</b>	37,900±29,802 (13,40;127,20)	19,583±10,976 (10,80;54)	-3,072	<b>0,002</b>
<b>HbA1c (%)</b>	5,213±0,258 (4,80;5,80)	5,006±0,352 (4,20; 5,70)	-2,127	<b>0,033</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	43,428±8,974 (30,20;73,80)	46,294±6,632 (35,20;56,20)	-1,597	0,110
<b>LDL (mg/dL)</b>	100,472±29,007 (48,50;209,40)	93,578±28,161 (49,70;163)	-0,505	0,613
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	119,406±53,557 (41;239)	73,111±23,394 (35;144)	-2,982	<b>0,003</b>
<b>Açlık Glikoz (mg/dl)</b>	85,800±6,323 (68; 102,60)	88,556±8,271 (71,40;104,6)	-1,334	0,182
<b>Kolesterol (mg/dL)</b>	167,781±36,294 (90;303)	154,444±31,142 (96;224)	-1,052	0,293
<b>İnsülin (uIU/mL)</b>	17,548±10,244(2,17;43,52)	4,141±2,389 (1,37;8,70)	-5,114	<b>0,000</b>
<b>Kortizol (ug/dl)</b>	8,413±5,458 (2,35;27,7)	7,602±3,413 (1,58; 14,37)	-0,101	0,920
<b>TSH (uIU/mL)</b>	2,787±1,280 (1,06;5,61)	1,901±1,113 (0,28;4,43)	-2,526	<b>0,012</b>
<b>sT4 (ng/ml)</b>	0,772±0,11 (0,62;1,02)	0,824±0,087 (0,66;1,02)	-2,003	<b>0,045</b>
<b>HOMA-IR</b>	3,777±2,336 (0,43;9,33)	0,776±0,386 (0,30;1,51)	-5,276	<b>0,000</b>
<b>Kemik Yaşı</b>	11,391±3,108 (4;18)	8,083±4,466 (2;15)	-2,517	<b>0,012</b>
<b>Delta Kemik Yaşı</b>	1,578±1,421 (-1;4)	-0,278±0,521 (-1;1)	-4,451	<b>0,000</b>

**VKI:** Vücut kitle indeksi

**HDL:** High-density lipoprotein

**LDL:** Low-density lipoprotein

**TSH:** Troid stimüle edici hormon

**Min-Max:** Minimum-Maximum

**SD:**Standard deviation

Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan obez grup ile kontrol grubun ailede diyabet (p=0,05), karbonhidrat ağırlıklı beslenme(p=0,000), TV bilgisayar karşısında 2 saatten fazla vakit geçirme (p=0,05), okul başarısı (p=0,012), sistolik tansiyon (p=0,000), diastolik tansiyon (p=0,000), akantozis (p=0,008), stria (p=0,002), trigliserid (p=0,005), insülin (p=0,000), sT4 (p=0,018) ve HOMA-IR (p=0,000) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 6).

**Tablo 6: Obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük obezler ile kontrol grubunun yaşam tarzı, aile öyküsü ve bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

		Kontrol Grubu n (%)	Obez Grubu n (%)	$\chi^2$	p
<b>Beslenme Durumu</b>	Anne sütü	9 (50)	18 (56,3)	3,704	0,157
	Mama	2 (11,1)	0 (0)		
	Anne sütü+mama	7 (38,9)	14 (43,7)		
<b>Gestasyonel Diyabet</b>	Var	2 (11,1)	3 (9,4)	0,039	0,844
	Yok	16 (88,9)	29 (90,6)		
<b>Ailede KVS Hastalık</b>	Var	10 (55,6)	19 (59,4)	0,069	0,793
	Yok	8 (44,4)	13 (40,6)		
<b>Karbonhidrat Beslenme</b>	Ağırlıklı	7 (38,9)	28 (87,5)	12,963	<b>0,000</b>
	Yok	11 (61,1)	4 (12,5)		
<b>TV-bilgisayar karşısında saatten fazla vakit geçirme</b>	2	5 (27,87)	18 (56,3)	3,760	<b>0,05</b>
	Yok	13 (72,2)	14 (43,7)		
<b>Egzersiz</b>	Var	11 (61,1)	13 (40,6)	1,937	0,164
	Yok	7 (38,9)	19 (59,4)		
<b>Okul Başarısı</b>	Okul Öncesi	6 (33,3)	1 (3,1)	8,855	<b>0,012</b>
	İyi	11 (61,1)	27 (84,4)		
	Kötü	1 (5,6)	4 (12,5)		
<b>Sistolik Tansiyon</b>	Normal	18 (100)	15 (46,9)	14,489	<b>0,000</b>
	Yüksek	0 (0)	17 (53)		
<b>Diyastolik Tansiyon</b>	Normal	18 (100)	9 (28,1)	23,958	<b>0,000</b>
	Yüksek	0 (0)	23 (71,9)		
<b>Puberte muayenesi</b>	Prepubertal	13(72,2)	15 (46,9)	3,004	0,083
	Pubertal	5(27,8)	17 (53,1)		
<b>Akantozis</b>	Var	0 (0)	10 (31,3)	7,031	<b>0,008</b>
	Yok	18 (100)	22 (68,8)		
<b>Stria</b>	Var	0 (0)	13 (40,6)	9,882	<b>0,002</b>
	Yok	18 (100)	19 (59,4)		
<b>Trigliserid</b>	Normal	17 (94,4)	18 (56,3)	8,003	<b>0,005</b>
	Yüksek	1 (5,6)	14 (43,7)		
<b>İnsülin</b>	Düşük	5 (27,8)	0 (0)	19,773	<b>0,000</b>
	Normal	13 (72,2)	15 (46,9)		
	Yüksek	0(0)	17 (53,1)		
<b>sT4</b>	Düşük	5 (27,8)	20 (62,5)	5,556	<b>0,018</b>
	Normal	13 (72,2)	12 (37,5)		
<b>HOMA-IR</b>	Normal	18 (100)	14 (43,7)	15,820	<b>0,000</b>
	Yüksek	0 (0)	18 (56,3)		

Çalışmaya dahil edilen prepubertal obez hastaların yaşı ( $7,73\pm 1,98$  yıl) ile prepubertal kontrol grubun yaş ortalaması ( $6,62\pm 2,56$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,233$ ) (Tablo 7).

Prepubertal obez grubun vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ile prepubertal kontrol grubun vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKI SDS, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ) (Tablo 7).

Prepubertal obez grubun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi ile prepubertal kontrol grubun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla  $p=0,007$ ;  $p=0,05$ ) (Tablo 7).

Prepubertal obez grubun ALT, HbA1c, trigliserid, insulin, TSH, HOMA-IR, kemik yaşı ve delta kemik yaşı ile prepubertal kontrol grubun ALT, HbA1c, trigliserid, insülin, TSH, HOMA-IR , kemik yaşı ve delta kemik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (sırasıyla  $p=0,056$ ,  $p=0,040$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,036$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7: Prepubertal obez ve prepubertal kontrol grubun demografik, laboratuvar ve klinik bulgularının karşılaştırılması**

	<b>Obez Grubu ort±SDS (Min-Max) (n=15)</b>	<b>Kontrol Grubu ort±SDS (Min-Max) (n=13)</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	7,73±1,981 (4-10)	6,62±2,567 (3;10)	-1,191	0,233
Vücut Ağırlığı SDS	3,377±0,709 (2,36;5,02)	-0,452±0,977 (-1,85;1,50)	-4,491	<b>0,000</b>
Boy SDS	1,410±0,916 (-0,37;2,79)	-0,832±0,788(-1,84;0,63)	-4,169	<b>0,000</b>
VKI SDS	3,040±0,547 (2,37;4,55)	-0,321±1,001(-1,94;1,42)	-4,491	<b>0,000</b>
Bel Çevresi (cm)	85,833±11,572 (66,50;111)	57,615±15,360 (45;107)	-3,851	<b>0,000</b>
Kalça Çevresi (cm)	86,967±9,518 (67;101)	63,846±12,123 (49;99)	-3,805	<b>0,000</b>
Sistolik Tansiyon (mm/Hg)	114,333±10,499 (90;135)	101,923±8,301 (85;110)	-3,122	<b>0,002</b>
Diastolik Tansiyon (mm/Hg)	74,333±10,154 (60;90)	60,385±8,282 (50;70)	-3,096	<b>0,002</b>
Doğum Ağırlığı (gr)	3149,33±614,241 (2200; 4150)	2806,15±743,074 (1100;3900)	-1,084	0,278
PCSK1 Gen Ekspresyonu	-1,345±3,648 (-4,970;8,570)	0,412±2,438(-2,560;6,500)	-2,695	<b>0,007</b>
AGRP Gen Ekspresyonu	-0,309±3,194(-3,940;8,620)	0,730±1,344 (-2,030;2,790)	-1,912	<b>0,05</b>
AST(U/L)	35,087±11,739 (22,10;60)	45,262±28,930 (27,20;136)	-1,428	0,153
ALT (U/L)	34,847±28,919 (14,10;127,20)	21,169±12,394 (10,80;54)	-1,912	<b>0,056</b>
HbA1c (%)	5,273±0,276 (4,80;5,80)	5,039±0,340 (4,20; 5,70)	-2,053	<b>0,040</b>
HDL (mg/dL)	43,147±11,729 (33,30;73,80)	46,731±6,863 (35,20;56,20)	-1,474	0,140
LDL (mg/dL)	102,880±37,086 (48,50;209,40)	89,931±32,267 (49,70;163)	-0,944	0,353
Trigliserid (mg/dL)	113,533±47,857 (41;188)	72,846±26,642 (35;144)	-2,235	<b>0,025</b>
Açlık Glikoz (mg/dl)	85,933±4,628 (75,90; 94,70)	86,077±8,168(71,40;104,6)	-0,207	0,836
Kolesterol (mg/dL)	168,733±47,412 (90;303)	150,539±37,704 (96;224)	-1,060	0,289
İnsülin (uIU/mL)	11,311±7,129 (2,17;31,38)	3,361±2,038 (1,37;7,15)	-3,708	<b>0,000</b>
Kortizol (ug/dl)	8,415±4,713 (3,42;22,28)	7,085±2,793 (1,58; 11,37)	-0,392	0,695
TSH (uIU/mL)	3,052±1,490 (1,41;5,61)	1,944±1,071 (0,28;4,43)	-2,096	<b>0,036</b>
sT4 (ng/ml)	0,838±0,098 (0,66;1,02)	0,807±0,134 (0,63;1,02)	-0,738	0,460
HOMA-IR	2,445±1,653 (0,43;7,21)	0,786±0,451 (0,30;1,51)	-3,478	<b>0,001</b>
Kemik Yaşı	9,433±2,638 (4;13)	5,654±2,267 (2;9)	-3,229	<b>0,001</b>
Delta Kemik Yaşı	1,70±1,461 (-1;4)	-0,231±0,525 (-1;1)	-3,417	<b>0,001</b>

Prepubertal obez ile prepubertal kontrol grubu arasında karbonhidrat ağırlıklı beslenme (p=0,05), okul başarısı (p=0,049), sistolik tansiyon (p=0,002), diastolik tansiyon (p=0,001), akantozis (p=0,044), stria (p=0,044), trigliserid (p=0,010), insülin (p=0,004), sT4 (p=0,229), HOMA-IR (p=0,022) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 8).

**Tablo 8: Prepubertal olan obez ve kontrol grubunun yaşam tarzı, aile öyküsü ve bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

		<b>Obez Grubu n (%)</b>	<b>Kontrol Grubu n (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Beslenme Durumu</b>	<b>Anne sütü</b>	9(60)	5 (38,5)	3,015	0,221
	<b>Mama</b>	0 (0)	2 (15,4)		
	<b>Anne sütü+mama</b>	6(40)	6 (46,2)		
<b>Ailede Diyabet</b>	<b>Var</b>	10 (66,7)	10 (76,9)	0,359	0,549
	<b>Yok</b>	5 (33,3)	3 (23,1)		
<b>Gestasyonel Diyabet</b>	<b>Var</b>	3(27)	2 (15,4)	0,101	0,750
	<b>Yok</b>	12 (80)	11 (84,6)		
<b>Ailede KVS Hastalık</b>	<b>Var</b>	10 (66,7)	10 (76,9)	0,359	0,549
	<b>Yok</b>	5 (33,3)	3 (23,1)		
<b>Karbonhidrat Ağırlıklı Beslenme</b>	<b>Var</b>	13 (86,7)	7 (53,8)	3,657	<b>0,055</b>
	<b>Yok</b>	2 (13,3)	6(46,2)		
<b>TV-bilgisayar karşısında 2 saatten fazla vakit geçirme</b>	<b>Var</b>	7 (46,7)	3(23,1)	1,688	0,194
	<b>Yok</b>	8 (53,3)	10 (76,9)		
<b>Egzersiz</b>	<b>Var</b>	10 (66,7)	6 (46,2)	1,197	0,274
	<b>Yok</b>	5 (33,3)	7 (53,8)		
<b>Okul Başarısı</b>	<b>Okul Öncesi</b>	1 (6,7)	6 (46,2)	6,038	<b>0,049</b>
	<b>İyi</b>	13 (86,7)	6 (46,2)		
	<b>Kötü</b>	1 (6,7)	1 (7,7)		
<b>Sistolik Tansiyon</b>	<b>Normal</b>	7 (46,7)	13 (100)	9,707	<b>0,002</b>
	<b>Yüksek</b>	8 (53,3)	0 (0)		
<b>Diyastolik Tansiyon</b>	<b>Normal</b>	6 (40)	13 (100)	11,495	<b>0,001</b>
	<b>Yüksek</b>	9(60)	0 (0)		
<b>Akantozis</b>	<b>Var</b>	4 (26,7)	0 (0)	4,044	<b>0,044</b>
	<b>Yok</b>	11 (73,3)	13 (100)		
<b>Stria</b>	<b>Var</b>	4 (26,7)	0 (0)	4,044	<b>0,044</b>
	<b>Yok</b>	11 (73,3)	13 (100)		
<b>Trigliserid</b>	<b>Normal</b>	7(46,7)	12 (92,3)	6,651	<b>0,010</b>
	<b>Yüksek</b>	8 (53,3)	1 (7,7)		
<b>İnsülin</b>	<b>Düşük</b>	0 (0)	5 (38,5)	10,972	<b>0,004</b>
	<b>Normal</b>	9(60)	8 (61,5)		
	<b>Yüksek</b>	6(40)	0(0)		
<b>sT4</b>	<b>Düşük</b>	8 (53,3)	4 (30,8)	1,448	0,229
	<b>Normal</b>	7 (46,7)	9 (69,2)		
<b>HOMA-IR</b>	<b>Normal</b>	10(66,7)	13 (100)	5,275	<b>0,022</b>
	<b>Yüksek</b>	5 (33,3)	0 (0)		

PCSK1 ve AGRP genlerinin ekspresyon düzeyleri kantitatif Real Time PCR yönteminde RQ (rölatif ölçüm) değerleri göz önünde bulundurularak hesaplandı. Kontrollerle karşılaştırıldığında obez hastalarda PCSK1 ve AGRP genlerinin ekspresyon düzeyleri için anlamlı derecede bir fark bulundu (sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,001$ ) (Tablo 9 ve 10). Obezlerde PCSK1 geni ekspresyon seviyesi 3,318 kat ve AGRP geni ekspresyon seviyesi 2,481 kat kontrol gruba göre azalmış olarak bulunmuştur.

**Tablo 9.** PCSK1 geni ekspresyon düzeyi için obez ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	Z	p
Obezite	40	-2,629	4,003		
Kontrol	18	1,134	2,441	-4,325	<b>0,000</b>

$p < 0.05$  (istatistiksel olarak anlamlı sonuç), Non-Parametrik Mann Whitney-U Testi Sonuçları

**Tablo 10.** AGRP geni ekspresyon düzeyi için obez ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	Z	p
Obezite	40	-1,148	3,212		
Kontrol	18	0,775	1,133	-3,446	<b>0,001</b>

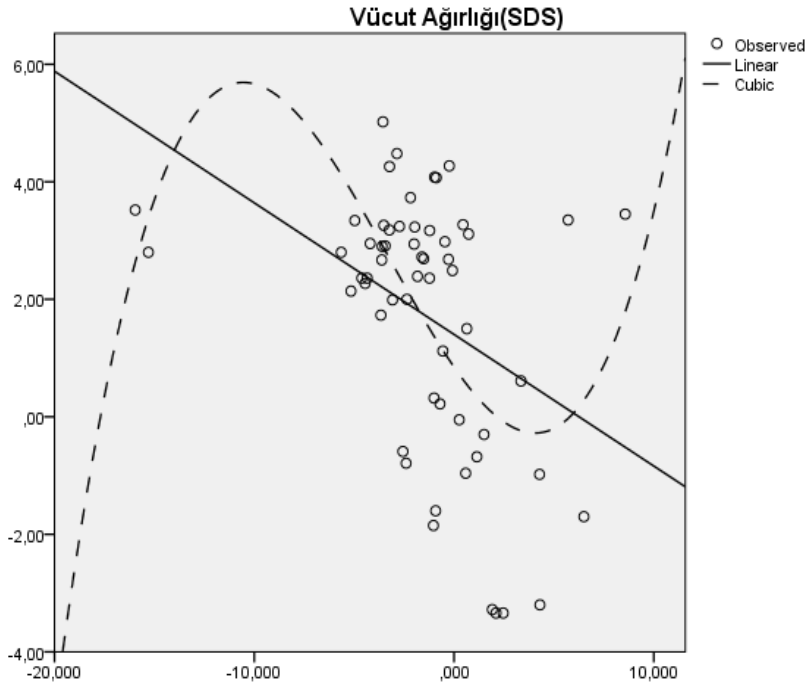
$p < 0.05$  (istatistiksel olarak anlamlı sonuç), Non-Parametrik Mann Whitney-U Testi Sonuçları

PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ile vücut ağırlığı SDS ( $p=0,000$ ), boy SDS ( $p=0,026$ ), VKI SDS ( $p=0,000$ ), bel çevresi ( $p=0,001$ ), kalça çevresi ( $p=0,007$ ), trigliserid ( $p=0,014$ ), insülin ( $p=0,001$ ), TSH ( $p=0,005$ ), HOMA-IR ( $p=0,002$ ) ve delta kemik yaşı ( $p=0,009$ ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 14). Yine AGRP geni ekspresyon düzeyi ile VKI ( $p=0,021$ ), bel çevresi ( $p=0,031$ ), kalça çevresi ( $p=0,048$ ), insülin ( $p=0,013$ ), TSH ve HOMA-IR ( $p=0,020$ ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı. Yine AGRP geni ekspresyon düzeyi ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıya yakın ilişki vardı ( $p=0,058$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** PCSK1 ve AGRP gen ekspresyon düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisinin karşılaştırılması

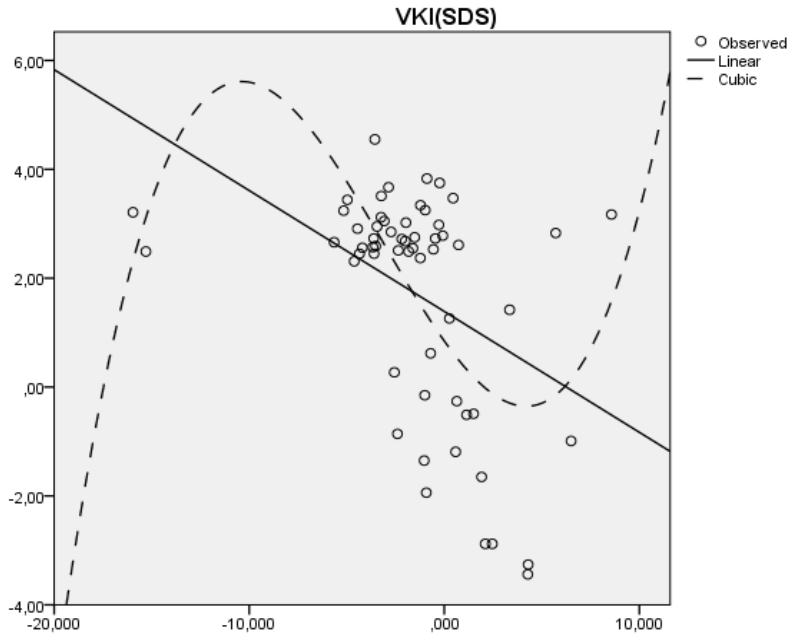
Değişken	Çalışmaya alınan olgular (n=58)			
	PCSK1		AGRP	
	p	r	p	r
Yaş (yıl)				
PCSK1 gen ekspresyonu				
AGRP gen ekspresyonu	<b>0,000</b>	0,559		
Vücut Ağırlığı SDS	<b>0,000</b>	0,304	0,074	0,119
Boy SDS	<b>0,026</b>	0,086	0,424	0,050
VKI SDS	<b>0,000</b>	0,351	<b>0,031</b>	0,150
Bel Çevresi	<b>0,001</b>	0,173	<b>0,031</b>	0,080
Kalça Çevresi	<b>0,007</b>	0,121	<b>0,048</b>	0,068
Sistolik Tansiyon	0,351	0,016	0,219	0,027
Diastolik Tansiyon	0,463	0,010	0,260	0,023
Doğum Ağırlığı	0,448	0,010	0,058	0,063
AST	0,853	0,001	0,890	0,000
ALT	0,521	0,007	0,424	0,011
HbA1c	0,358	0,015	0,480	0,009
HDL	0,245	0,024	0,381	0,014
LDL	0,801	0,001	0,756	0,002
Trigliserid	<b>0,014</b>	0,104	0,268	0,022
Açlık Glikoz	0,149	0,037	0,193	0,030
Kolesterol	0,563	0,006	0,859	0,001
İnsülin	<b>0,001</b>	0,170	<b>0,013</b>	0,105
Kortizol	0,929	0,000	0,986	0,000
TSH	<b>0,005</b>	0,207	<b>0,032</b>	0,079
sT4	0,585	0,005	0,691	0,003
HOMA-IR	<b>0,002</b>	0,159	<b>0,020</b>	0,093
Kemik Yaşı	0,472	0,009	0,273	0,021
Delta Kemik Yaşı	<b>0,009</b>	0,191	0,434	0,049

\*Spearman Korelasyon Testi, p <0.05 (istatistiksel olarak anlamlı sonuç), r: Spearman Korelasyon Katsayısı



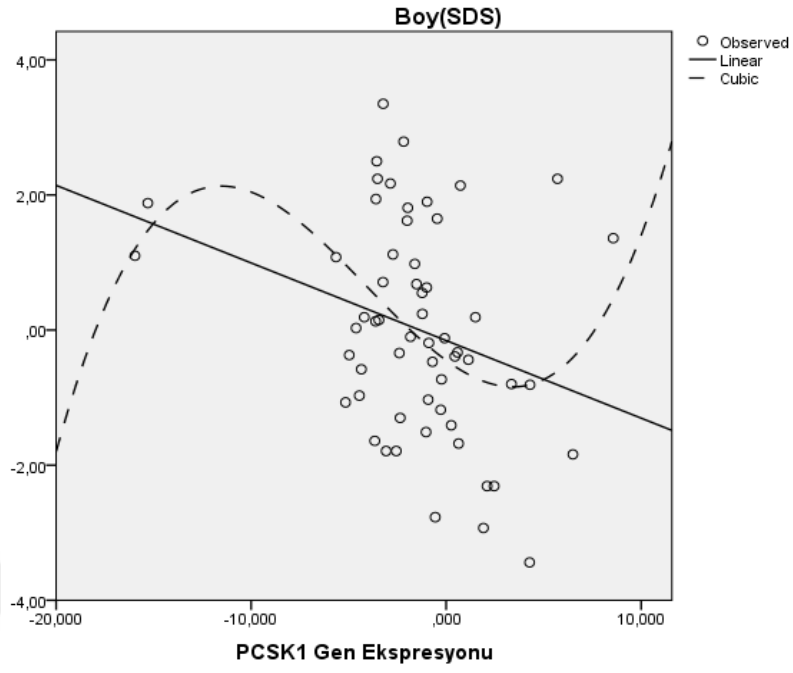
**PCSK1 Ekspresyon Düzeyi**

**Şekil 7:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile vücut ağırlığı SDS arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,000$ ,  $r=0,304$ )

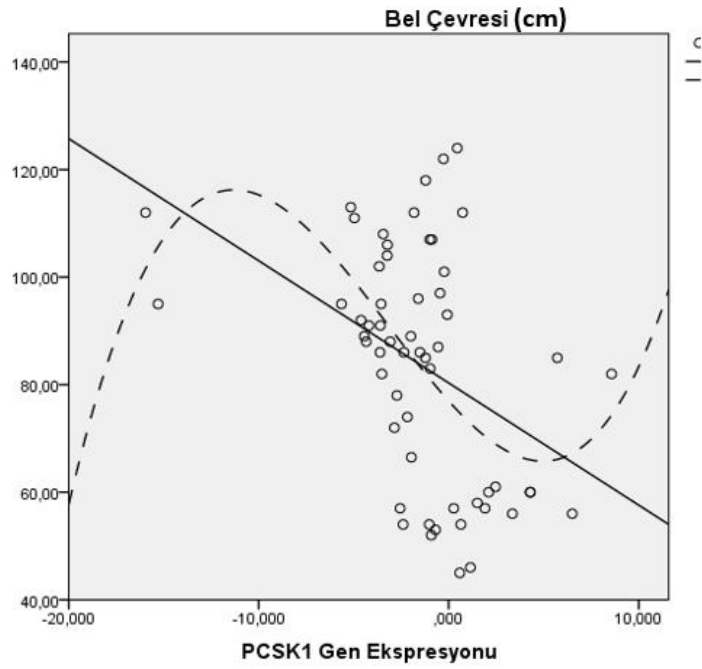


**PCSK1 Ekspresyon Düzeyi**

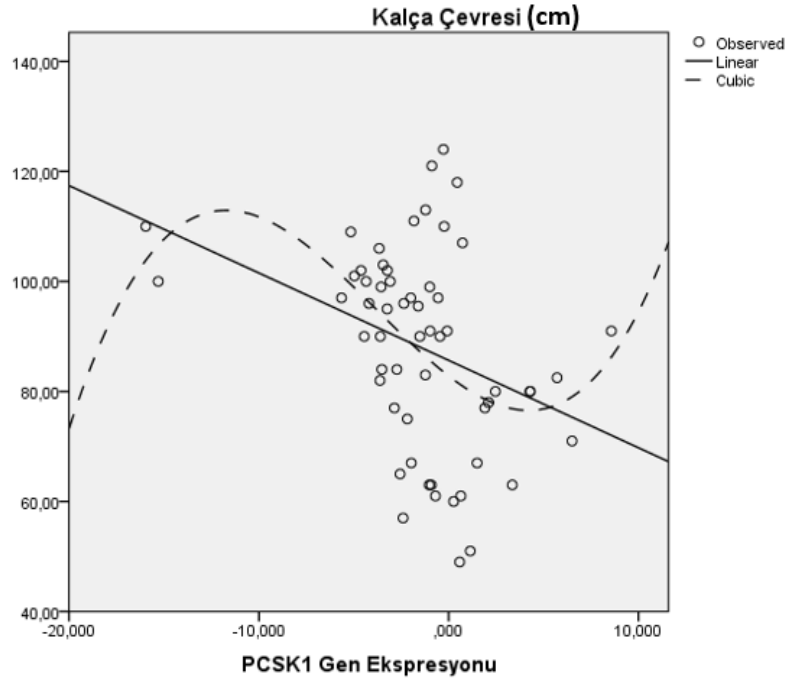
**Şekil 8:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile VKİ SDS arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,000$ ,  $r=0,351$ )



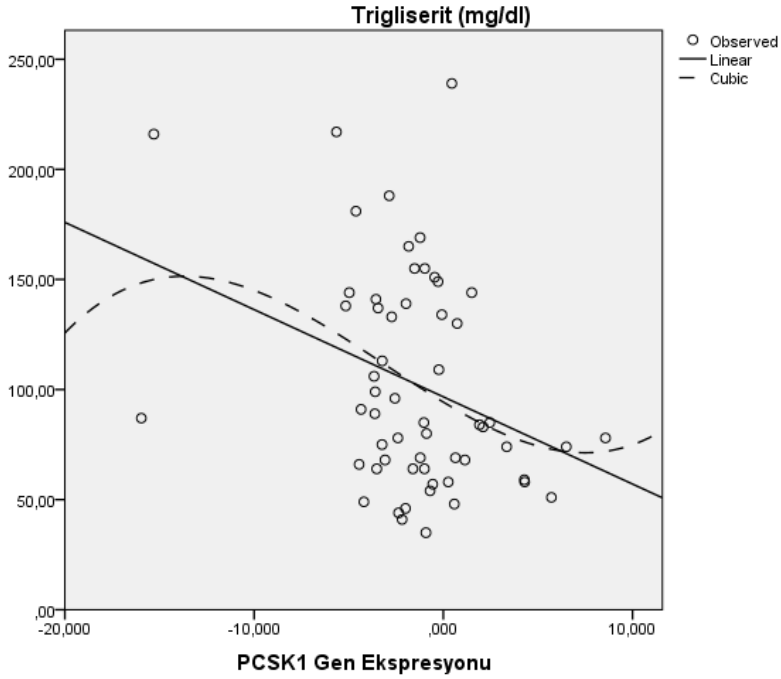
**Şekil 9:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile boy SDS arasındaki ilişkinin gösteri  
( $p=0,026$ ,  $r=0,086$ )



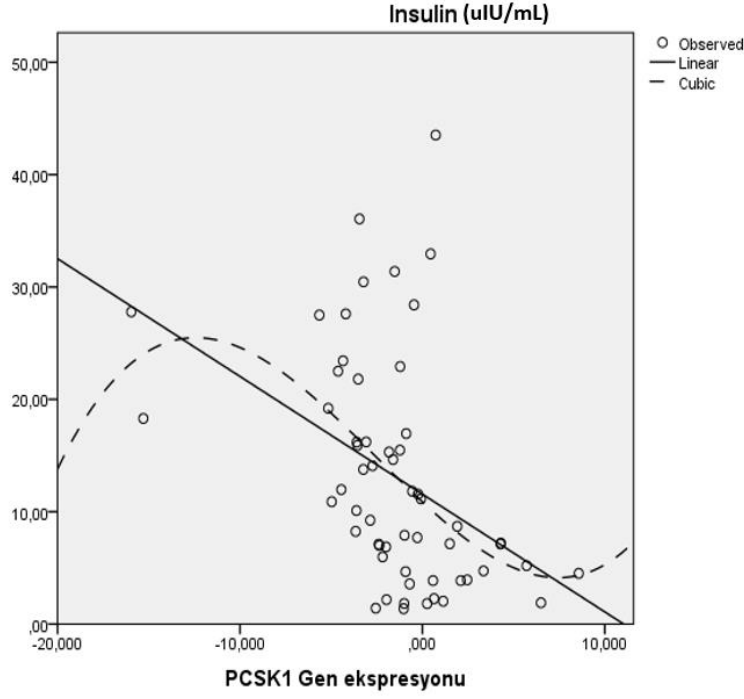
**Şekil 10:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile bel çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi  
( $p=0,001$ ,  $r=0,173$ )



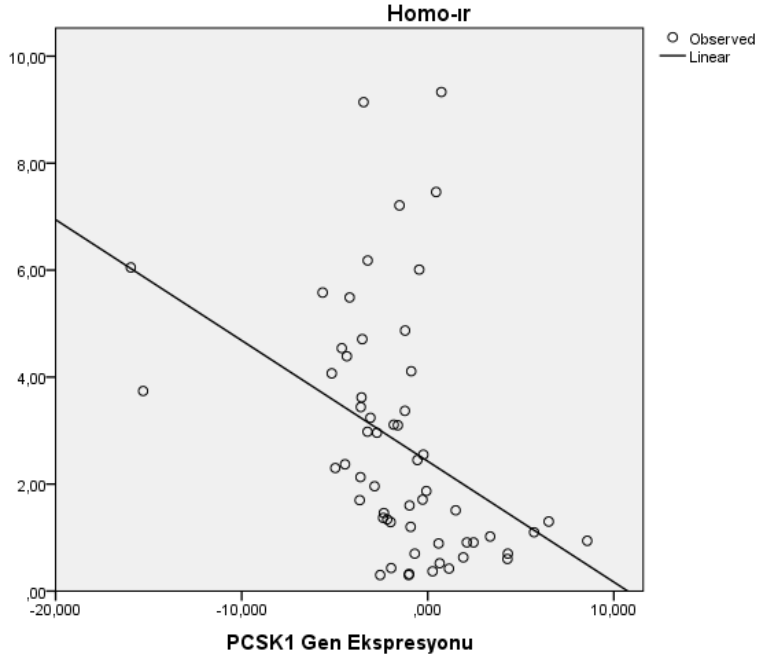
**Şekil 11:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile kalça çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,007$   $r=0,121$ )



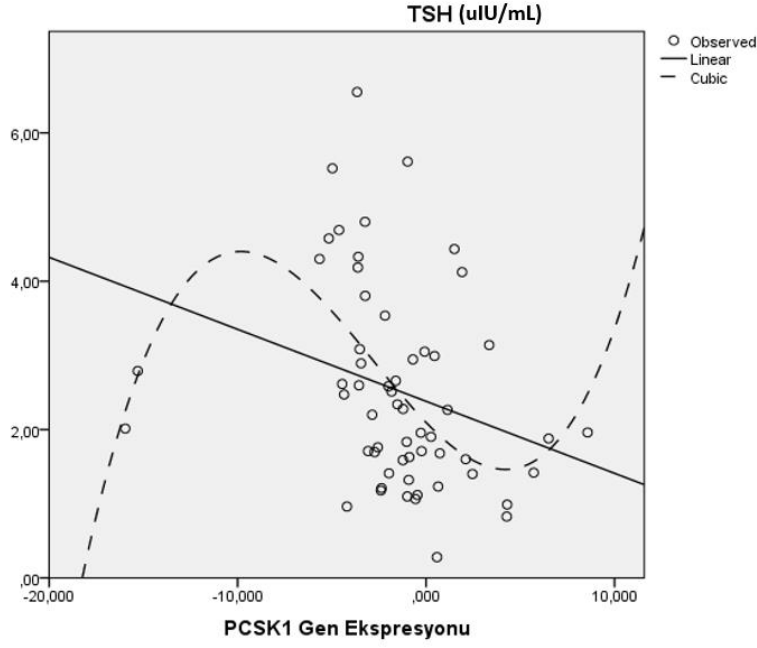
**Şekil 12:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile trigliserid arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,014$ ;  $r=0,104$ )



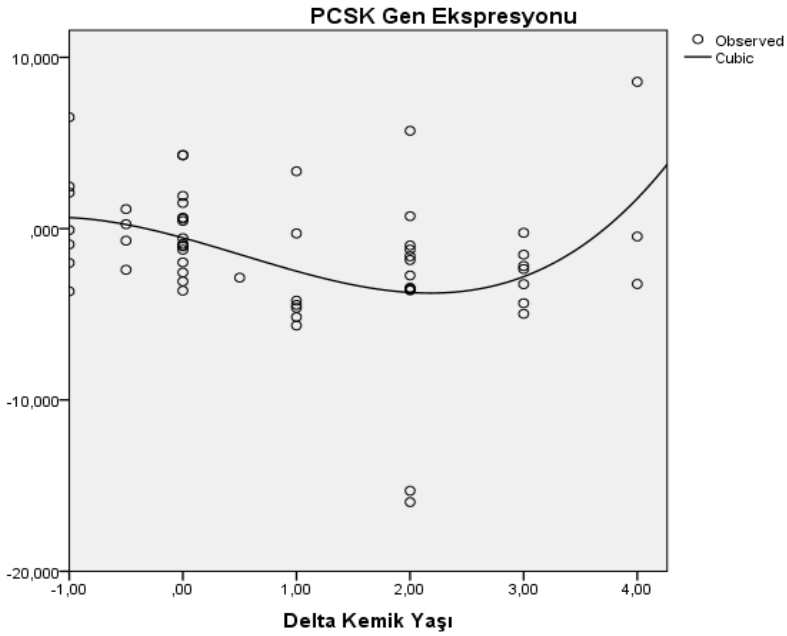
**Şekil 13:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile insülin arasındaki ilişkinin gösterimi  
( $p=0,001$   $r=0,170$ )



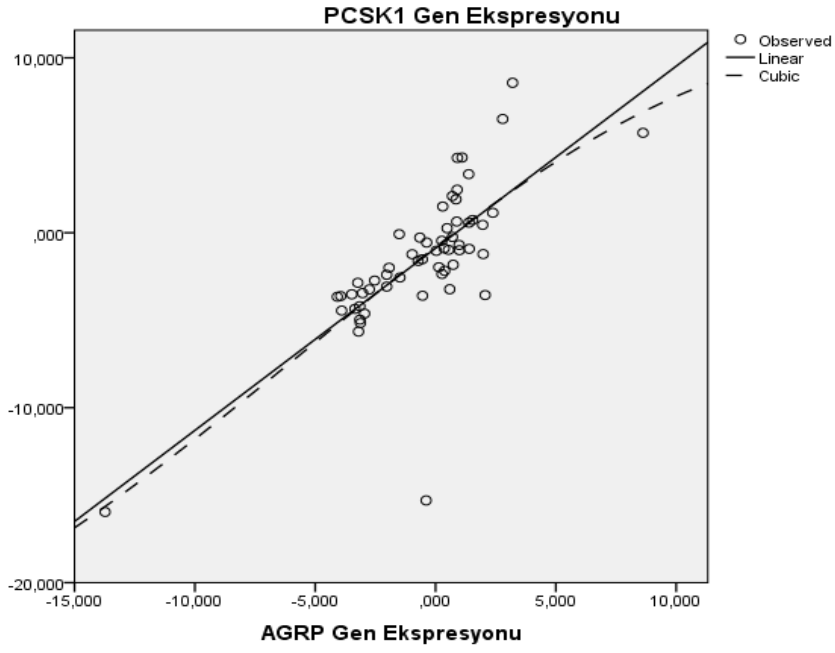
**Şekil 14:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin gösterimi  
( $p=0,002$   $r=0,159$ )



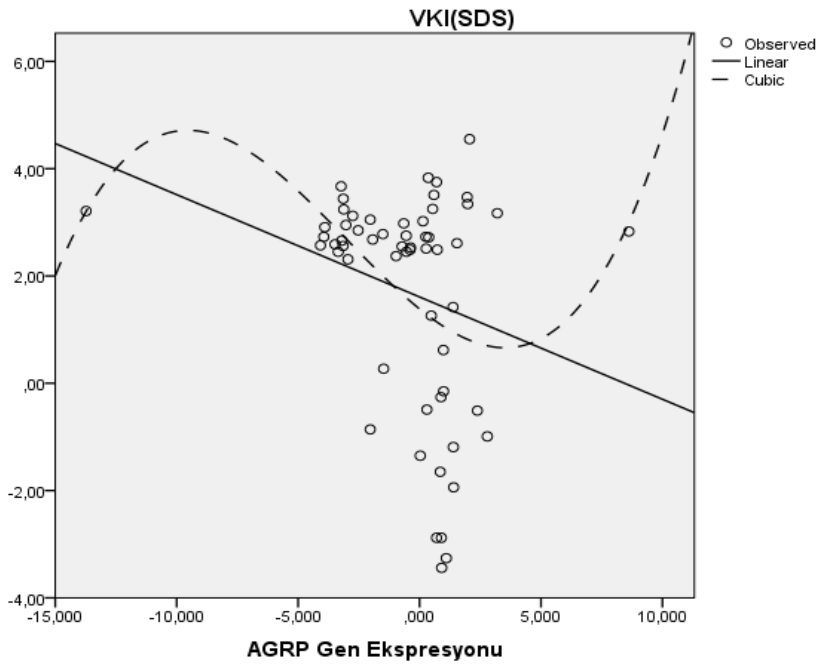
**Şekil 15:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile TSH arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,005$ ,  $r=0,207$ )



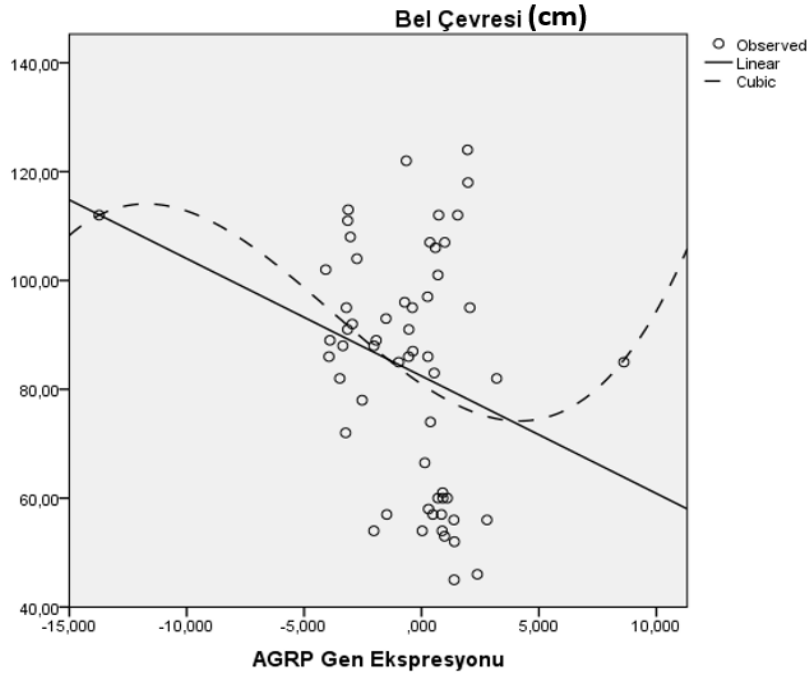
**Şekil 16:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile delta kemik yaşı arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,009$ ,  $r=0,191$ )



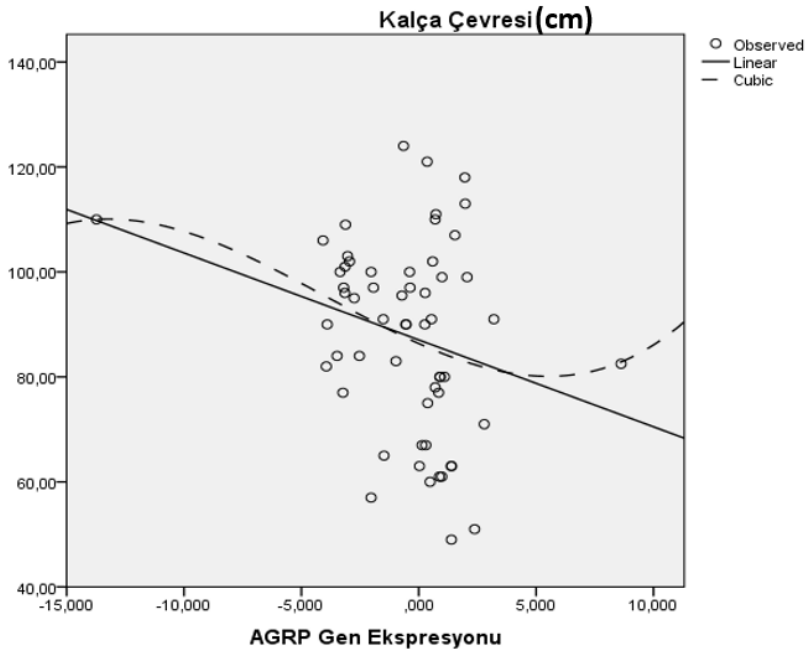
**Şekil 17:** PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile AGRP gen ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,000$ ,  $r=0,559$ )



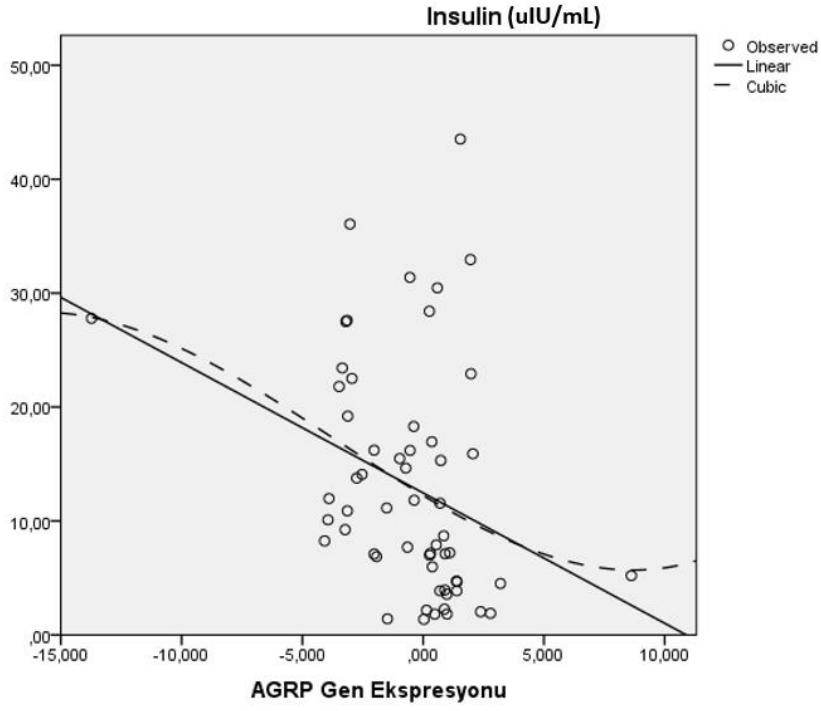
**Şekil 18:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile VKI arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,031$ ,  $r=0,150$ )



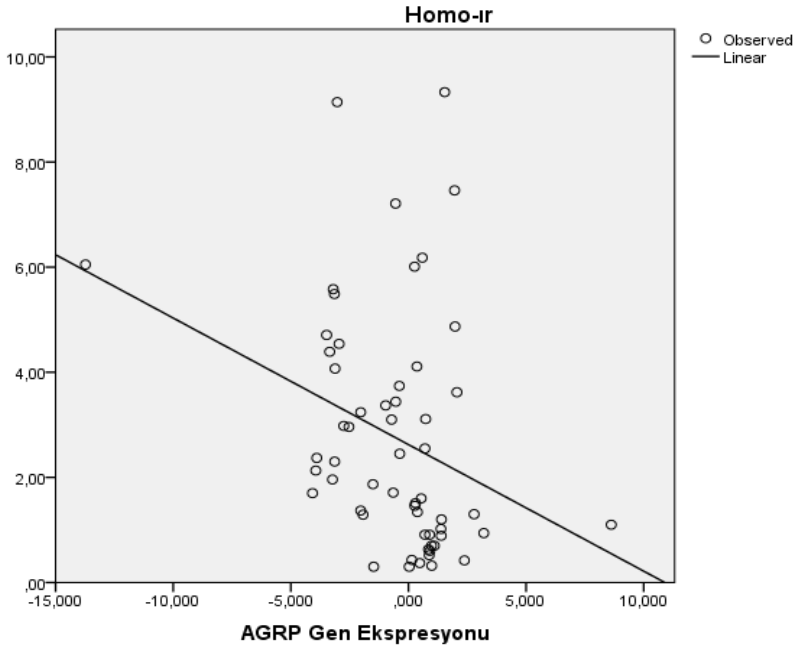
**Şekil 19:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile bel çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,031$ ,  $r=0,080$ )



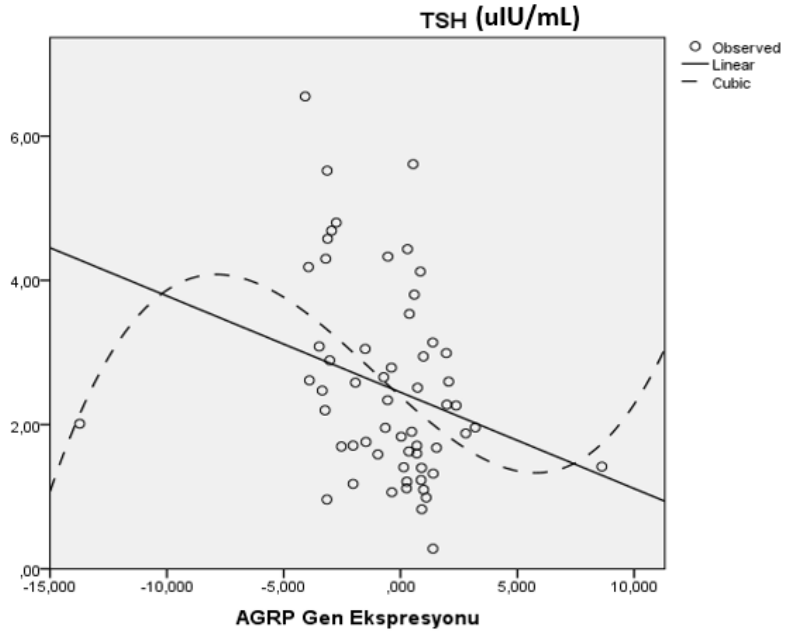
**Şekil 20:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile kalça çevresi arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,048$ ,  $r=0,048$ )



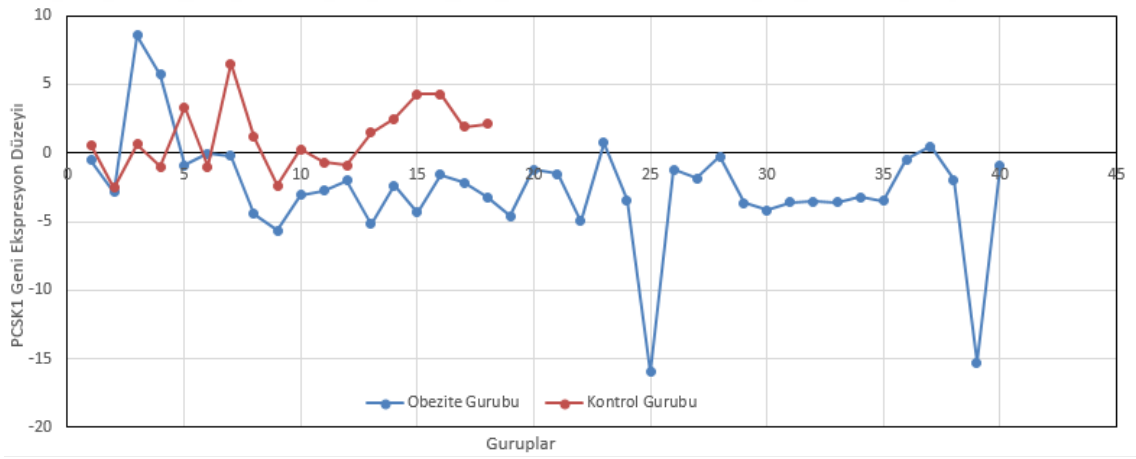
**Şekil 21:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile insülin arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,013$ ,  $r=0,105$ )



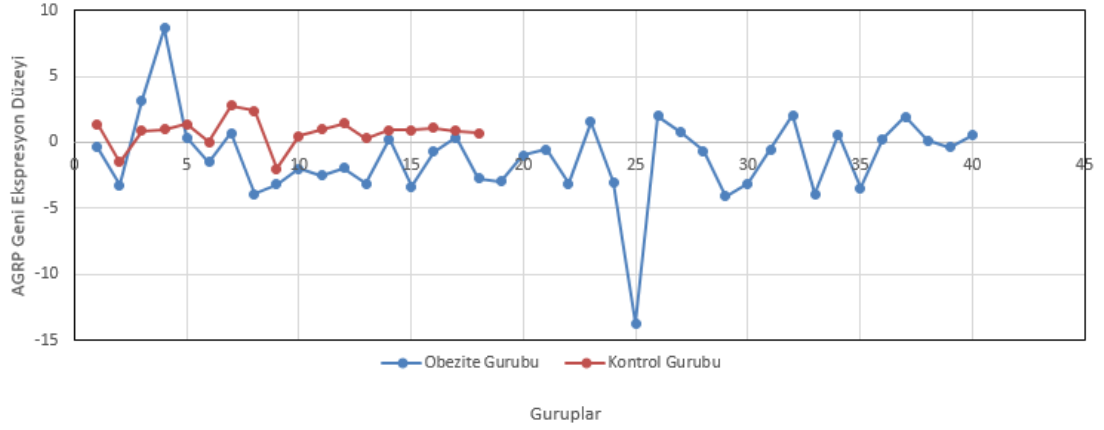
**Şekil 22:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,020$ ,  $r=0,093$ )



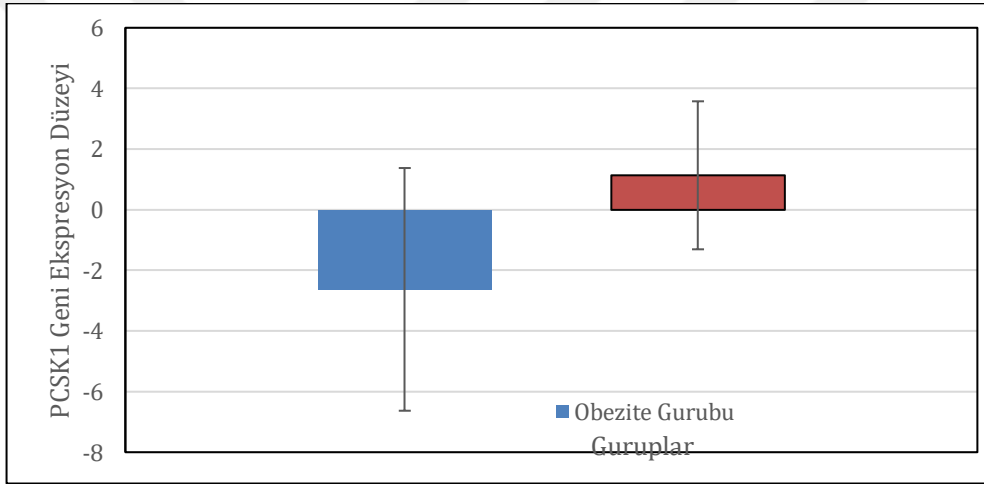
**Şekil 23:** AGRP gen ekspresyon düzeyi ile TSH arasındaki ilişkinin gösterimi ( $p=0,32$ ,  $r=0,079$ )



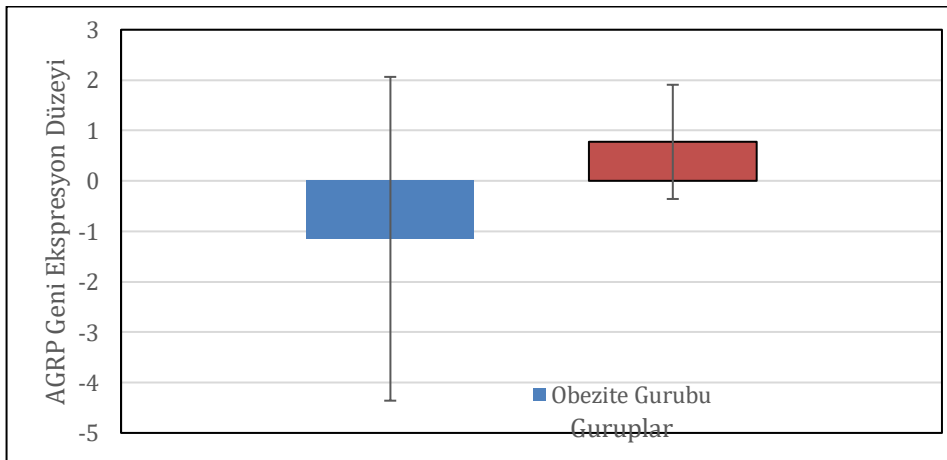
**Şekil 24:** Tüm bireylerin obez ve kontrol gurubundaki PCSK1 gen ekspresyon düzeyleri



**Şekil 25:** Tüm bireylerin obez ve kontrol gurubundaki AGRP geni ekspresyon düzeyleri



**Şekil 26.** Obez ve kontrol grubunda PCSK1 ekspresyonunun karşılaştırılması



**Şekil 27.** Obez ve kontrol grubunda AGRP ekspresyonunun karşılaştırılması

## 5.TARTIŞMA

Obezite, birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkenin karşı karşıya olduğu ciddi bir sağlık problemidir. Vücuda harcanandan daha fazla enerji alınması, yaşam tarzındaki hızlı değişimler ve her türlü besine rahat bir şekilde ulaşabilme son yıllarda obezitenin çok hızlı şekilde artmasına sebep olmuştur. Ancak bireylerin bu 'obesogenik' çevresel değişimlere verdikleri yanıt birbirinden farklıdır. Bu farklılığın altında çok güçlü bir genetik varyasyon bulunmaktadır. Obezite bireyin genetik yapısı ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır (4). Obezitede kalıtımın rolünün olduğunu destekleyen en önemli bulgular, monozigotik ikizlerde vücut kitle indeksi ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozigotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlerdekinden fazla olması kalıtımın obezite üzerindeki genetik etkisini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda yapılan ikiz ve aile çalışmaları, kalıtımın beden kitle indeksi üzerindeki etkisinin %40-70 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (146; 4)

Biz erken başlangıçlı obez çocuk olguları seçmeye özen gösterdiğimiz hastalarımız ile kontrol grubumuzu birçok parametre açısından kıyasladık.

Çalışmamızın sonucunda obez hastalarda sistolik kan basıncı yüksekliği %50, diyastolik kan basıncı yüksekliği ise %70 oranında bulundu. Ayrıca obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olanlarda analiz tekrarlandığında obezite grubunda sistolik kan basıncı yüksekliği %53, diyastolik kan basıncı yüksekliği %71 olarak bulundu. Literatür incelendiğinde bizim çalışmamıza benzer çalışmalar bulunmaktadır. Kayhan ve ark. (147) yaptığı bir çalışmada sistolik tansiyon yüksekliği %17,0, diyastolik tansiyon yüksekliği %11,1, Serap ve ark. (148) yapmış olduğu çalışmada sistolik kan basıncı yüksekliği %17,7 diyastolik kan basıncı yüksekliği %15,1 bulmuştur. Obezitede kan basıncı yükseliği obeziteye neden olacak genetik ya da çevresel faktörlerin sonucu olabileceği gibi obezitenin neden olduğu dolaylı bir sonuçta olabilir. Çalışmamızın asıl amacı olmamasına rağmen Serap ve ark ve Kayhan ve ark. göre daha anlamlı sonuç bulmamızın nedeni obezite başlama yaşı daha erken olan hastaların çalışmaya dahil edilmesindedir.

Obezitenin metabolik komplikasyonları ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalar vardır. Abacı ve ark. (1) 2010 yılında Ankara'da yaptığı bir çalışmada açlık

insülin ve HOMA-IR değerleri obez grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde 2010 yılında Şimşek ve ark. (149) Ankara’da yapmış oldukları çalışmada obez çocuklarda açlık insülin ve HOMA-IR düzeyini kontrol gruba göre yüksek bulmuştur. Bizim çalışmamızın her ne kadar amacı bu parametreleri değerlendirmek olmasada obezite başlangıç yaşı erken olan hastaların çalışmaya alınmasından dolayı az sayıda hasta ile anlamlı sonuç elde edilebilmiştir.

Puberte ile birlikte insülin direncinin tetiklenmesi ile diyabet gelişimi hızı artmaktadır (10). Bu nedenle hastalar prepubertal obez ve prepubertal kontrol grup olarak kıyaslandığında HBA1c düzeyi, prepubertal obez bireylerde prepubertal kontrol gruba göre daha yüksek bulundu. Benzer şekilde obezite başlangıç yaşı 120 aydan küçük olan obez hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında da obezlerde HBA1c düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Obez ve kontrol grup kıyaslandığında ise yine HBA1c düzeyi obez grupta kontrol gruba göre yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elimizdeki veriler obez grubumuzda açlık kan şekeri yüksekliği olmasada, tokluk kan şekerlerinin yüksek seyrettiğini düşündürmektedir.

2015 yılında Ghergherehchi ve Hazhir (150) yapmış oldukları çalışmada obez grupta TSH düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Benzer şekilde Emel Torun ve ark. (151) yaptıkları bir çalışmada obez çocuklarda TSH seviyesini kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Literatürde yapılan birçok çalışmada obez hastalarda TSH yüksekliği bulunmuştur. Obezlerde TSH yüksekliğinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, insülin direnci olduğu gibi TSH direncinin de var olabileceği öne sürülmektedir. Bizim çalışmamızda tüm gruplar kendi içinde kıyaslandığında TSH düzeyi obez bireylerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

2009 yılında Araslı Yılmaz ve ark. (152) Ankara’da yapmış oldukları çalışmada obez adölesanların özelliklerini incelemişlerdir. Olguların %16,3’ünde LDL, %30,7’sinde TG yüksekliği saptanırken, %41,2 sinde HDL düşüklüğü saptanmıştır. 2010 yılında Abacı ve ark. (1) tarafından Ankara’da yapılan çalışmada total kolesterol ve trigliserid düzeyi obez çocuklarda daha yüksek bulunurken, HDL düzeyi daha düşük olarak bulmuştur. LDL düzeyi ile ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 2010 yılında Şimşek ve ark. (149) tarafından Ankara’da yapılan

çalışmada obez çocuklarda trigliserid düzeyi, LDL ve Total kolesterol düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulunurken, HDL kolestrol düzeyi kontrol gruptan daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm gruplar kendi içinde kıyaslandığında TG düzeyi obez grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek iken LDL, T. Kolesterol ve HDL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya katılan hasta sayımızın az olması nedeni ile anlamlı ilişki bulunamadığını, daha fazla hasta ile çalışma yapıldığında daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

2004 yılında Elitsur ve Lawrance (153) gastroenteroloji kliniğine başvuran obez çocukların özelliklerini incelemiş oldukları 2500'ün üzerinde vakanın incelendiği bir çalışmada, obez çocuklarda yüksek aminotransferaz seviyeleri daha yüksek oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Elitsur ve Lawrance ve ark. benzer olarak ALT düzeyi obez hastalarda (35,240±27,481) kontrol gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki tüm gruplar kendi içinde kıyaslandığında ALT düzeyi obez grupta daha yüksek saptandı.

Cornelis ve ark. (154) retrospektif olarak yaptığı bir kohort çalışmasında obez çocuklarda kemik yaşının kronolojik yaşa göre ilerlemiş olduğunu bulmuştur ve BMI SDS arttıkça, kemik yaşı SDS'nin de arttığını göstermiştir. Obezite periferik östrojen sentezlenmesine neden olarak kemik yaşının ilerlemesine neden olur. Bizim çalışmamızda tüm gruplar kendi içinde kıyaslandığında obezlerde kontrol gruba göre kemik yaşının takvim yaşından daha ileride olduğu bulundu.

Ankara üniversitesinde Yılmaz ve ark. (155) tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada; gün içinde ekran başında hiç zaman geçirmeyenlerin %12,6'si obez iken günde 2 saatten fazla zaman geçirenlerde ise obezite oranı %26,1 saptandı. Bizim çalışmamızın sonucu da bu çalışmayı destekleyecek şekilde obez grupta TV karşısında 2 saatten fazla süre geçirme oranı (%62,5) kontrol gruba (%27,87) göre daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda okul başarısı iyi olanların oranı obez grupta (%87,5) kontrol gruba (%61,1) göre daha yüksek bulundu. Bu veri bize okul başarısının birden fazla değişkene (öğrencinin hazır bulunuşluk düzeyi, düzenli ve planlı çalışma, çeşitli çevresel faktörler vb.) bağlı olduğunu, bu konuda daha net bilgi edinebilmek için daha geniş serileri içeren ilave çalışmaların yapılması gerektiğini göstermiştir.

Sungwoo ve ark. (156) yaptığı bir çalışmada şekerle tatlandırılmış içecek ile beslenenlerin obezite oranlarını arttırdığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında, obez bireylerin kontrol gruba göre daha fazla karbonhidrat ağırlıklı beslendiği bulundu.

Akantozis nigrikans insülin rezistansının klinik değerlendirmesinde kullanılır ve pozitif olanlarda tip 2 diyabet riskinin arttığı kabul edilir. Bizim çalışmamızda tüm gruplar kendi içinde kıyaslandığında obezlerde akantozis oranı daha yüksek saptandı.

Son yıllarda kronik hastalıklara yatkın gen bölgelerini belirlemek için birçok genomwide çalışması yapılmaktadır. Obez hastalarla ilgilide genomwide çalışmaları yapılmıştır. Aynı zamanda quantitative lokus analizi kullanılarak BMI ve boy parametrelerinin gen lokusunu tespit etmeye yönelik çalışmalarda mevcuttur (157). Obezite ile ilgili genetik çalışmalar devam etmektedir. Ancak literatürde bildiğimiz kadarıyla PCSK1 ve AGRP ekspresyon düzeyi ile diğer kan parametreleri (VKI, bel çevresi, kalça çevresi, TG, insülin, HOMA-IR, TSH, delta kemik yaşı vb.) arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma yoktur ve bizim çalışmamız PCSK1 ve AGRP ekspresyon düzeyini obez hastalarda araştırarak ilk çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

1997 yılında ilk olarak erken başlangıçlı ağır obezitesi olan bir hastada konjenital PCSK1 defisiti tanımlanmıştır (98). Bu vaka tanımlandıktan sonra PCSK1 geni ile ilgili obez hastalarda çalışmalar yapılmaya başlamıştır. PC1/3 konjenital eksikliğine bağlı bugüne kadar 27 tane vaka bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunluğunda 5 yaşından önce başlayan şiddetli malabsorptif diyare, poliüri ve polidipsi vardı. Çoğunluğu erken başlangıçlı obeziteye sahipti. GH eksikliği, hafif santral hipotroidi, santral hipogonadizm, santral hipokortizolizm ve postprandial hipoglisemi dahil olmak üzere çeşitli endokrin bozukluklar mevcuttu (158). Bizim çalışmamızda obez hastalarda kontrol grubuna göre PCSK1 ekspresyon düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Literatürde bildiğimiz kadarıyla obez hastalarda PCSK1 geni ekspresyon düzeyini inceleyen çalışma olmamakla birlikte bizim çalışmamızın sonuçları da daha önce bildirilen 27 vakada olduğu gibi PCSK1 geninin işlevinin bozulmasının obeziteye neden olabileceğini desteklemektedir.

İlk PCSK1 eksikliği tanımlandıktan sonra birçok ülkede PCSK1 geninin varyantları (rs6232, rs6234, rs6235 vb.) ile obezitenin ilişkisi araştırılmıştır. Bu varyantları obez hastalardaki klinik parametreler ile karşılaştıran birçok çalışma da vardır ancak bildiğimiz kadarıyla PCSK1 ekspresyon düzeyi inceleyen ve ekspresyon düzeyini obez hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri ile kıyaslayan bir çalışma yoktur. Bizde obez hastalarda PCSK1 ekspresyon düzeyini inceledik ve obez hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile kıyaslarken varyant çalışmalarına da atıfta bulunduk.

Benzinou ve ark. (100) 2008 yılında Avrupa'da yaptığı bir çalışmada PCSK1'in varyantları olan rs6235 ve rs6232'nin obezite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Sonrasında Choquet ve ark. (101) 2013 yılında, Pieter Stijnen ve ark. (159) 2014 yılında yaptığı bir metaanaliz çalışmasında, Villalobos ve ark. (102) 2012 yılında Meksikada, Rouskas ve ark. (103) 2012 yılında Yunanlarda, Tun-Jen Hsiao ve ark. (160), Tayvanda, Chang ve ark. (161) 2010 yılında Çin'de, Wen ve ark. (105) tarafından 2012 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında, Qi ve ark. (162) 2010 da Çin'de yaptığı çalışmalarda PCSK1 varyantları ile obezite arasındaki ilişki araştırılmıştır ve birbirinden farklı birçok sonuç bulunmuştur. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen bireylerde varyasyon bakılmadı, fakat varyasyondan daha önemli olan genin ekspresyon düzeyi (mRNA) tespit edildi. Çalışmamızın sonuçlarına göre PCSK1 ekspresyon düzeyinin obez hastalarda kontrol grubuna göre belirgin azaldığı bulundu. Bu veriler bize PCSK1'in enerji metabolizmasında, homeostazis vb. mekanizmalarda önemli rol aldığını göstermektedir.

Birçok araştırmacı tarafından PCSK1 varyantları ile VKI arasındaki ilişki incelenmiştir. IE CHEN ve ark. (163) 2014 'te Çinde yaptığı, Li XM ve ark. (164) Çinde 2012 yılında yaptığı, Kilpeläinen ve ark. (104) 2009; Sandholt ve ark. (165) 2010; Rouskas ve ark (103) 2012, Kulanuwat ve ark. (166), Yazdanpanah ve ark. (167) yaptığı çalışmalarda kimisi PCSK1 varyantına bağlı olarak VKI'nin arttığını, kimisi ise bu varyantlara bağlı olarak VKI'nin azaldığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise PCSK1 ekspresyon düzeyi ile VKI arasında zıt yönlü bir ilişki saptandı. Buna göre VKI arttıkça PCSK1 geninin ekspresyon düzeyinin düştüğü görüldü. Bu sonuç bize PCSK1 geninin ekspresyon düzeyinin normale göre azalması kilo alımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Literatürde PCSK1 ekspresyon düzeyini boy ile kıyaslayan çalışma olmamakla birlikte bizim çalışmamızda PCSK1 ekspresyon düzeyi arttıkça boy SDS'nin azaldığı bulunmuştur. PCSK1 ekspresyon düzeyi ile boy arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanabilmesi için daha geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Q Gu ve ark. (167) 2015 yılında Beyaz ırkta yaptığı bir çalışmada PCSK1 varyantları (rs10515237, rs6232 (N221D), rs436321 ve rs3792747) ile açlık insülin düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Chang ve ark. (161) Çin de 257 aileden oluşan 1094 kişide yaptığı bir çalışmada PCSK1 rs3811951 ile açlık insülini arasında ilişki bulunurken, rs6235, rs11741888, rs11743265, rs156020, rs155971, rs1498928, rs155995, rs3811951, rs3762983 ile açlık insülin düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Kulanuwat ve ark. (166) yaptığı çalışmada rs6232, rs155971, rs3762986, rs3811942 ve rs371897784 varyantları ile açlık insülin düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda PCSK1 gen ekspresyon düzeyi azaldıkça açlık insülin değerinin arttığı bulunmuştur.

Chang ve ark. (161) yaptığı bir çalışmada PCSK1 varyantları rs6235, rs11741888, rs11743265, rs156020, rs155971, rs1498928, rs155995, rs3811951, rs3762983 rs3811951 ile HOMA-IR arasında ilişki araştırılmış olup, sadece rs3811951 ile HOMA-IR arasında ilişki bulunmuştur, araştırılan diğer varyantlar arasında ilişki bulunamamıştır. Kulanuwat ve ark. (166) yaptığı çalışmada rs6232, rs155971, rs3762986, rs3811942 ve rs371897784 varyantları araştırılmış olup HOMA-IR ile aralarında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamız literatürde yapılan PCSK1 ekspresyon düzeyini inceleyen ilk çalışma olmakla birlikte, çalışmamızda PCSK1 ekspresyon düzeyi azaldıkça HOMA-IR düzeyinin arttığı saptandı. PCSK1 ekspresyon düzeyinin azalması ile hem HOMA-IR hem de insülin düzeyinin hastalarda artmış olması, PCSK1 genindeki işlev kaybının insülin direnci ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Pieter Stijnen ve Ark'nın (159) 2014 yılında yaptığı bir meta analiz çalışmasında PCSK1'in varyantları (rs 6234-rs6235) ile bel çevresi arasında ilişki bulmuştur. Bizim çalışmamızda PCSK1 ekspresyon düzeyi azaldıkça bel çevresinin arttığı gözlenmiştir. Bu da PCSK1 geninde olan bozuklukların santral obezite ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

PCSK1 varyantlarının lipit metabolizması üzerine etkileride araştırılmış. Chang ve ark. (161) 2010 yılında Çin’de yaptığı bir çalışmada PCSK1’in rs3811951 varyantı ile trigliserid ve HDL arasında ilişki bulunmuştur. Klanuwat S ve ark. (166) 2015 yılında Taylandda yaptığı bir çalışmada PCSK1 varyantı ile lipit paneli karşılaştırılmış ve rs155971’deki homozigot varyant genotipinin yüksek kolesterol ve LDL-C ile anlamlı şekilde ilişki gösterdiği bulunmuştur. Buna karşın Chang ve ark. (161) yaptığı çalışmada rs155971 ile kolesterol seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır. Farklı bulunan bu sonuçlar çalışmaların etnik köken farklılığından ve çalışmaya alınan örneklerin özelliklerinin farklılığından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde PCSK1 ekspresyon düzeyi ile lipid profili arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda PCSK1 ekspresyon düzeyi azaldıkça trigliserid düzeyinin arttığı görülürken, LDL; HDL ve total kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. PCSK1’in kolesterol metabolizması üzerindeki etkisinin olup olmadığının araştırılması için daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile TSH ilişkisini araştıran çalışma olmamakla birlikte konjenital PCSK1eksikliği olan hastalarda çoğunlukla santral hipotiroidizm (düşük sT4 seviyesine eşlik eden, düşük, normal ya da hafif yükselmiş TSH) saptandı. Bizim çalışmamızda PCSK1 ekspresyon düzeyinin azalmasıyla TSH değerinin arttığı bulunurken, PCSK1 ekspresyon düzeyi ile sT4 arasında ilişki bulunamadı. Bu bize yine obezite başta olmak üzere birçok endokrin rahatsızlıklıkta önemli fonksiyon gören TSH ile PCSK1 ekspresyon düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Fakat PCSK1 ekspresyon düzeyi ile TSH arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanabilmesi için geniş serileri içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

PCSK1 proreninin renin olarak aktif formuna dönüşmesini sağlar. Renin, RAAS’ın kilit hormonudur ve anjiyotensinojenin anjiyotensin I’e dönüşümünü yani bu yoldaki ilk ve hız sınırlayıcı adımları kontrol eder ve vasküler yapıyı ve kan basıncını düzenler. Xiao-mu Li ve ark. (164) yaptığı çalışmada PCSK1 genindeki rs6235 varyantının kan basıncı ile alakalı olduğu bulmuştur. Bizim çalışmamızda PCSK1 ekspresyon düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında direk istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen, kontrol

guruba göre obez hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. PCSK1 geninin ekspresyon düzeyindeki azalmaya bağlı olarak obezite riskinin arttığı ve obeziteye bağlı olarakta sistolik ve diyastolik kan basıncının anlamlı düzeyde arttığı göz önünde bulundurulacak olursa, PCSK1 gen ekspresyonunun direkt olarak obeziteyle ilişkili olduğu ve sekonder olarakta kan basıncındaki artışa neden olabileceği söylenebilir. Diğer bir ifadeyle PCSK1 geninin ifade düzeyindeki azalma obeziteye, obezitedeki artışta sistolik ve diyastolik kan basıncındaki artışa neden olabilir.

Literatür incelendiğinde PCSK1 ekspresyon düzeyi ile kemik yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma olmamakla birlikte bizim çalışmamızda delta kemik yaşı ile PCSK1 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu bilgiler bize PCSK1 geninin işlevinin bozulmasının kemik yaşı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

AGRP aktivitesinin en iyi belirlenen yönü ilgili proteinin besin alımını artırıcı ve güçlü bir iştah artırıcı etkisinin bulunmasıdır. Bu etkisi transgenik farelerin de hiperfajik ve obez oldukları ve farelerde intraserebroventriküler AGRP uygulandığında kısa ve uzun vadeli hiperfaji ve obeziteye yol açması bulgularıyla teyit edilmiştir (125; 168).

Anneke Alkemade ve ark. (169) yaptığı postmortem bir çalışmada 30 tane hastanın hipotalamusunu immünohistokimyasal açıdan incelenmiş ve AGRP gen ürününün protein düzeyinde varlığını değerlendirmişlerdir. Buna göre VKI 15-30 arasındaki olgularda, VKI arttıkça AGRP gen ürünü protein düzeyinde azalırken; VKI, 30-40 arasındaki olgularda, VKI arttıkça AGRP gen ürünü protein düzeyinde arttığı bulunmuştur. Anneke Alkemade ve ark. yaptığı çalışmada hipotalamustan kesitler alınarak immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise daha değerli bir yöntem olan periferik kandan AGRP ekspresyon düzeyi bakılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bizim kullandığımız teknik ile AGRP geninin ekspresyon düzeyinin obez hastalarda araştırıldığı bir çalışma literatürde yoktur. Son zamanda yapılan çalışmalarda genin transkripsiyonu sonucu oluşan primer ürünü mRNA'ların kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta translasyona uğramadığı, RNA düzeyinde kalarak vücut homeostazisinde rol alan birçok genin ifade düzeyini artırabileceği gibi

azaltmada da rol alabileceği dolayısıyla organizmanın genetik potansiyeline bağlı fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaların doğru bir şekilde işlev görebilmesi için önemli rol alabileceği konusunda çeşitli çalışmalar vardır. Buna göre AGRP geninin transkripsiyon ürünü olan ve bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz AGRP mRNA'sının tamamının translasyona uğramayıp RNA düzeyinde kalarak enerji metabolizmasının da içeren vücut homeostazisinde önemli roller aldığı söylenebilir. Diğer taraftan, bizim çalışmamızda AGRP gen ekspresyon düzeyi obez hastalarda kontrol gruba göre azalmış olarak bulunmuş olması, obezitenin gelişmesinde sadece iştahın etkili olmadığını, buna ek olarak beslenme şekli, egzersiz yapma durumu vb. alışkanlıkların da etkili olduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızda AGRP gen ekspresyon düzeyi azaldıkça bel çevresi ve kalça çevresinin arttığı görülmüştür. Bel çevresi ve kalça çevresinin artması obezitenin göstergelerinden olmakla birlikte AGRP gen ekspresyon düzeyi obez hastalarda bel çevresi ve kalça çevresinin artması ile birlikte azalmıştır. Bu veriler bize iştahın artmasının obezite gelişiminde bir risk faktörü olmasından ziyade, vücuda alınan besinlerin enerji ve yapıya dönüşmesinde rol alan biyokimyasal yollardaki bozuklukların obezite riskini artırmada daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda AGRP gen ekspresyon düzeyi azaldıkça insülin düzeyi artmaktadır. Literatür bilgilerine göre insülin, AGRP'nin inhibe edici faktörü olarak geçmektedir (170). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak insülin düzeyinin artması AGRP ekspresyon düzeyinin azalmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda AGRP gen ekspresyon düzeyi arttıkça HOMA-IR'nin arttığı görülmüştür. Bu bilgiler bize AGRP'nin hiperfajiye neden olarak obeziteye neden olduğu ve obeziteye sekonder insülin direncine ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hipotalamik melanokortin sisteminin hipotalama-hipofiz-tiroid aksını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla Kim MS ve Ark. (171) tarafından 2000 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada intraserebroventriküler AGRP uygulanmasının TSH ve T4 düzeyini baskıladığı bulunmuştur. Caroline J. Small ve

Ark. (172) fareler üzerinde yaptığı çalışmada AGRP'nin TSH düzeyini baskıladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da AGRP gen ekspresyon düzeyi arttıkça TSH düzeyinin azaldığı bulunmuştur. Bu bulgular bize AGRP nin TSH üzerinde etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak PCSK1 ekspresyon düzeyinin azalmasının obezite gelişiminde etkili olabileceği, insülin direncine neden olabileceği ve kemik yaşının ilerlemesinde rol oynayabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir. Aynı zamanda AGRP geni her ne kadar iştahın artmasında rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş olsada aksine bizim çalışmamızda AGRP ekspresyon düzeyinin azalması ile VKI, bel çevresi, kalça çevresi, HOMA-IR değerleri arasında ters yönlü ilişki saptanmıştır. Bu sonuç bize iştahın sadece obezite gelişiminde etkili olmadığını, buna ek olarak beslenme şekli, egzersiz yapma durumu vb. alışkanlıklarında etkili olduğu söylenebilir. Ancak PCSK1 ve AGRP genlerinin obezitenin etyopatogenezdeki rolünün daha iyi aydınlatılabilmesi için daha geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR:

Çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir:

- 1) Obez grubunun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyi, kontrol grubun PCSK1 geni ekspresyon düzeyi ve AGRP geni ekspresyon düzeyinden anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ).
- 2) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça vücut ağırlığı SDS'nin azaldığı görülmüştür ( $p=0,011$ ).
- 3) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça VKI SDS azaldığı görülmüştür ( $p=0,001$ ).
- 4) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça bel çevresi azaldığı görülmüştür ( $p=0,001$ ).
- 5) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça kalça çevresi azaldığı görülmüştür ( $p=0,007$ ).
- 6) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça trigliserid düzeyi azaldığı görülmüştür ( $p=0,014$ ).
- 7) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça insülin düzeyi azaldığı görülmüştür ( $p=0,001$ ).
- 8) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça TSH düzeyi azaldığı görülmüştür ( $p=0,005$ ).
- 9) PCSK1 geni ekspresyon düzeyi arttıkça HOMA-IR düzeyi azaldığı görülmüştür ( $p=0,002$ ).
- 10) PCSK1 gen ekspresyon düzeyi ile delta kemik yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,009$ ).
- 11) AGRP geni ekspresyon düzeyi arttıkça VKI SDS azaldığı görülmüştür ( $p=0,021$ ).
- 12) AGRP geni ekspresyon düzeyi arttıkça bel çevresi azaldığı görülmüştür ( $p=0,031$ ).
- 13) AGRP geni ekspresyon düzeyi arttıkça kalça çevresi azaldığı görülmüştür ( $p=0,048$ ).

- 14) AGRP geni ekspresyon düzeyi arttıkça insülin düzeyi azaldığı görülmüştür (p=0,013).
- 15) AGRP geni ekspresyon düzeyi arttıkça TSH düzeyi azaldığı görülmüştür (p=0,013).
- 16) AGRP geni ekspresyon düzeyi arttıkça HOMA-IR düzeyi azaldığı görülmüştür (p=0,000).



## 7. KAYNAKLAR

1. ABACI, Ayhan, et al. Obez Çocuklarda Serum Magnezyum Düzeyinin İnsülin Direnci ile Olan İlişkisi. Journal of Current Pediatrics/Güncel Pediatri, 2010, 8.1.
2. ALPCAN, Ayşegül; DURMAZ, Şenay Arıkan. Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 2015, 6.1: 30-38.
3. GÜREL, F. Serdar; İNAN, Gülten. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. 2001.
4. İNANÇ, Mustafa. Obezitede önemli bir risk faktörü: Genetik mekanizma.
5. SOZEN, Mehmet Ali. Obezite ve Obezitenin Genetiği. Kocatepe Tıp Dergisi, 7.3: 1-11.
6. LÖFFLER, Dennis, et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. Molecular metabolism, 2017, 6.3: 295-305.
7. ERGÜL, Şafak; KALKIM, Aslı. Önemli bir kronik hastalık: çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011, 10.2: 223-230.
8. Obesity. World Health Organisation.
9. Klish, W.J. (2018). Clinical evaluation of the obese child and adolescent. UpToDate, URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent>.
10. Cinaz, Peyami; Derendeliler, Feyza; Akıncı, Ayşehan; Abacı, Ayhan; Özkan, Behzat; DüNDAR, Buhin; Akçay, Teoman. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul : 2013.
11. ERBABA, Hülya; ŞAHİN, Sevil. Adolesan Kızlarda Obezite ve Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar. ARCHIVES OF PEDIATRICS, 2017, 2.1.

12. Skinner, A. C., Perrin, E. M., & Skelton, J. A. (2016). Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2014. *Obesity*, 24(5), 1116-1123.
13. Özcebe, H., Tülay, B. B., Keskinçilic, B. Y. N., & Çelikcan, E. (2013). Çocukluk çağı obezite araştırması (COSI-TR) Ön Rapor. Ankara, Türkiye.
14. Ogden, C. L., Fryar, C. D., Hales, C. M., Carroll, M. D., Aoki, Y., & Freedman, D. S. (2018). Differences in obesity prevalence by demographics and urbanization in US children and adolescents, 2013-2016. *Jama*, 319(23), 2410-2418.
15. Eagle, T. F., Sheetz, A., Gurm, R., Woodward, A. C., Kline-Rogers, E., Leibowitz, R., ... & Mitchell, L. R. (2012). Understanding childhood obesity in America: linkages between household income, community resources, and children's behaviors. *American heart journal*, 163(5), 836-843.
16. Pan, L., Blanck, H. M., Sherry, B., Dalenius, K., & Grummer-Strawn, L. M. (2012). Trends in the prevalence of extreme obesity among US preschool-aged children living in low-income families, 1998-2010. *Jama*, 308(24), 2563-2565.
17. Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., ... & Agyemang, C. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population- based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), 2627-2642.
18. Neovius, M., Linné, Y., Barkeling, B., & Rössner, S. (2004). Discrepancies between classification systems of childhood obesity. *Obesity Reviews*, 5(2), 105-114.
19. Wang, Y. (2001). Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *International journal of epidemiology*, 30(5), 1129-1136.
20. Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., Boyce, W. F., Vereecken, C., Mulvihill, C., Roberts, C., ... & Health Behaviour in School-Aged Children Obesity Working Group. (2005). Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from

34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obesity reviews*, 6(2), 123-132.

21. Buscot, M. J., Thomson, R. J., Juonala, M., Sabin, M. A., Burgner, D. P., Lehtimäki, T., ... & Laitinen, T. (2018). BMI trajectories associated with resolution of elevated youth BMI and incident adult obesity. *Pediatrics*, 141(1), e20172003.

22. World Obesity Federation, World Map of Obesity. URL: <http://www.worldobesity.org/aboutobesity/world-map-obesity/?map=children> (Erişim Tarihi 19 Haziran, 2015).

23. Ogden, C. L., Flegal, K. M., Carroll, M. D., & Johnson, C. L. (2002). Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *Jama*, 288(14), 1728-1732.

24. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Lawman, H. G., Fryar, C. D., Kruszon-Moran, D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2016). Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *Jama*, 315(21), 2292-2299.

25. Klish, W. J. (2019). Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. Up-To-Date, Rose, BD (Ed), Up-To-Date, Waltham, MA.

26. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*, 311(8), 806-814.

27. Pan, L. (2016). Trends in obesity among participants aged 2–4 years in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children—United States, 2000–2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.

28. Olds, T. S., Tomkinson, G. R., Ferrar, K. E., & Maher, C. A. (2010). Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity in Australia between 1985 and 2008. *International journal of obesity*, 34(1), 57.

29. Salanave, B., Peneau, S., Rolland-Cachera, M. F., Hercberg, S., & Castetbon, K. (2009). Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *International Journal of Pediatric Obesity*, 4(2), 66-72.
30. Aeberli, I., Ammann, R. S., Knabenhans, M., Molinari, L., & Zimmermann, M. B. (2010). Decrease in the prevalence of paediatric adiposity in Switzerland from 2002 to 2007. *Public health nutrition*, 13(6), 806-811.
31. Rodd, C., & Sharma, A. K. (2016). Recent trends in the prevalence of overweight and obesity among Canadian children. *CMAJ*, 188(13), E313-E320.
32. Gluckman, P., Nishtar, S., & Armstrong, T. (2015). Ending childhood obesity: a multidimensional challenge. *The Lancet*, 385(9973), 1048-1050.
33. World Health Organization. Obesity and overweight, Fact sheet #311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Erişim Tarihi: 19 Haziran, 2019).
34. Parsons, T. J., Power, C., Logan, S., & Summerbell, C. D. (1999). Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *International journal of obesity*, 23.
35. Rudolf, M. (2011). Predicting babies' risk of obesity. *Archives of disease in childhood*, 96(11), 995-997.
36. Mead, E., Batterham, A. M., Atkinson, G., & Ells, L. J. (2016). Predicting future weight status from measurements made in early childhood: a novel longitudinal approach applied to Millennium Cohort Study data. *Nutrition & diabetes*, 6(3), e200.
37. Cunningham, S. A., Kramer, M. R., & Narayan, K. V. (2014). Incidence of childhood obesity in the United States. *New England Journal of Medicine*, 370(5), 403-411.
38. Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England journal of medicine*, 337(13), 869-873.

39. Ward, Z. J., Long, M. W., Resch, S. C., Giles, C. M., Craddock, A. L., & Gortmaker, S. L. (2017). Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2145-2153.
40. Watts, A. W., Loth, K. A., Peterson, C., Boutelle, K. N., & Neumark-Sztainer, D. (2016). Characteristics of a favorable weight status change from adolescence to young adulthood. *Journal of Adolescent Health*, 58(4), 403-409.
41. Suchindran, C., North, K. E., Popkin, B. M., & Gordon-Larsen, P. (2010). Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *Jama*, 304(18), 2042-2047.
42. Freedman, D. S., Mei, Z., Srinivasan, S. R., Berenson, G. S., & Dietz, W. H. (2007). Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *The Journal of pediatrics*, 150(1), 12-17.
43. Raine, J. E., Donaldson, M. D., Gregory, J. W., & Van Vliet, G. (2006). *Practical endocrinology and diabetes in children*. Blackwell Pub.
44. Şarbat, G., Demirkol, M. (1999). *Obezite: Ben Hasta Değilim* Ed: Ekşi, A. İstanbul, Nobel Kitabevi, 441-450.
45. Mond, J., Hall, A., Bentley, C., Harrison, C., Gratwick-Sarll, K., & Lewis, V. (2014). Eating-disordered behavior in adolescent boys: Eating disorder examination questionnaire norms. *International Journal of Eating Disorders*, 47(4), 335-341.
46. Tanofsky-Kraff, M., Yanovski, S. Z., Schvey, N. A., Olsen, C. H., Gustafson, J., & Yanovski, J. A. (2009). A prospective study of loss of control eating for body weight gain in children at high risk for adult obesity. *International Journal of Eating Disorders*, 42(1), 26-30.
47. Field, A. E., Sonneville, K. R., Micali, N., Crosby, R. D., Swanson, S. A., Laird, N. M., ... & Horton, N. J. (2012). Prospective association of common eating disorders and adverse outcomes. *Pediatrics*, 130(2), e289.

48. Köksal, G., & Gökmen, H. (2008). Okul Öncesi Dönemde Obezite. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı Yayınları, Ankara.

49. Fisher, A., McDonald, L., van Jaarsveld, C. H., Llewellyn, C., Fildes, A., Schrepft, S., & Wardle, J. (2014). Sleep and energy intake in early childhood. *International journal of obesity*, 38(7), 926.

50. Carter, P. J., Taylor, B. J., Williams, S. M., & Taylor, R. W. (2011). Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. *Bmj*, 342, d2712.

51. Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Oken, E., Rich-Edwards, J. W., & Taveras, E. M. (2008). Developmental origins of childhood overweight: potential public health impact. *Obesity*, 16(7), 1651-1656.

52. Diethelm, K., Bolzenius, K., Cheng, G., Remer, T., & Buyken, A. E. (2011). Longitudinal associations between reported sleep duration in early childhood and the development of body mass index, fat mass index and fat free mass index until age 7. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(sup3), e114-123.

53. Pampel, F. C., Denney, J. T., & Krueger, P. M. (2012). Obesity, SES, and economic development: a test of the reversal hypothesis. *Social science & medicine*, 74(7), 1073-1081.

54. Ravishankar, A. K. (2012). Is India shouldering a double burden of malnutrition?. *Journal of Health Management*, 14(3), 313-328.

55. Joan, C. H., Debbie, A. L., & Sue, Y. S. (2010). Childhood obesity-2010: progress and challenges. *Lancet*, 375, 1737-1748.

56. Dabelea, D. (2007). The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes care*, 30(Supplement 2), S169-S174.

57. Lawlor, D. A., et. al. (2010). Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort.

58. Kral, J. G., Biron, S., Simard, S., Hould, F. S., Lebel, S., Marceau, S., & Marceau, P. (2006). Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years.

59. Perreault, L. (2019). Genetic Contribution and Pathophysiology of Obesity. UpToDate, URL: <https://www.uptodate.com/contents/genetic-contribution-and-pathophysiology-of-obesity>.

60. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908.

61. Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., ... & Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.

62. Druce, M. R., Wren, A. M., Park, A. J., Milton, J. E., Patterson, M., Frost, G., ... & Bloom, S. R. (2005). Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *International journal of obesity*, 29(9), 1130.

63. Koepp, G. A., Moore, G. K., & Levine, J. A. (2016). Chair-based fidgeting and energy expenditure. *BMJ open sport & exercise medicine*, 2(1), e000152.

64. Laferrère, B., Abraham, C., Russell, C. D., & Bowers, C. Y. (2005). Growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2), like ghrelin, increases food intake in healthy men. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 611-614.

65. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425.

66. Hanusch-Enserer, U., Cauza, E., Brabant, G., Dunky, A., Rosen, H., Pacini, G., ... & Roden, M. (2004). Plasma ghrelin in obesity before and after weight loss after laparoscopical adjustable gastric banding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3352-3358.

67. Berthoud, H. R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 393-428.

68. Lustig, R. H. (2001). The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America*, 48(4), 909-930.
69. Feillet, C. A. (2010). Food for thoughts: feeding time and hormonal secretion. *Journal of neuroendocrinology*, 22(6), 620-628.
70. KÖKSAL, G.; ÖZEL, G. Çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. Basım, SB Yayın, 2008, 729.
71. GÜREL, F. Serdar; İNAN, Gülten. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. 2001.
72. Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R., Xu, J., & Berenson, G. S. (2012). Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *American journal of epidemiology*, 176(suppl\_7), S142-S149.
73. Ramachandrappa, S., & Farooqi, I. S. (2011). Genetic approaches to understanding human obesity. *The Journal of clinical investigation*, 121(6), 2080-2086.
74. Loos, R. J. (2012). Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 26(2), 211-226.
75. Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., ... & Croteau-Chonka, D. C. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197.
76. Shungin, D., Winkler, T. W., Croteau-Chonka, D. C., Ferreira, T., Locke, A. E., Mägi, R., ... & Workalemahu, T. (2015). New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*, 518(7538), 187.
77. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... & Shields, B. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.

78. Loos, R. J., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I., ... & Berndt, S. I. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature genetics*, 40(6), 768.
79. Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., ... & Jonsdóttir, T. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature genetics*, 41(1), 18.
80. Meyre, D., Delplanque, J., Chèvre, J. C., Lecoœur, C., Lobbens, S., Gallina, S., ... & Gaget, S. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature genetics*, 41(2), 157.
81. Kılınç, F., Gözel, N. (20018). Obezite ve Genetik. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J*, 23(supp): 9-13.
82. Sarafoglou, K. (2017). *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. New York: McGraw-Hill Education, 343-378.
83. Dardeno, T. A., Chou, S. H., Moon, H. S., Chamberland, J. P., Fiorenza, C. G., & Mantzoros, C. S. (2010). Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in neuroendocrinology*, 31(3), 377-393.
84. Trasande L, Cronk C, Durkin M, et al. Environment and obesity in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2009; 117:159.
85. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:4531.
86. Savastano DM, Tanofsky-Kraff M, Han JC, et al. Energy intake and energy expenditure among children with polymorphisms of the melanocortin-3 receptor. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:912.

87. Lubrano-Berthelier, C., Le Stunff, C., Bougnères, P., & Vaisse, C. (2004). A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), 2028-2032.
88. Farooqi, I. S., Yeo, G. S., Keogh, J. M., Aminian, S., Jebb, S. A., Butler, G., ... & O'Rahilly, S. (2000). Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 106(2), 271-279.
89. Jacobson, P., Ukkola, O., Rankinen, T., Snyder, E. E., Leon, A. S., Rao, D. C., ... & Sjöström, L. (2002). Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4442-4446.
90. Krude, H., Biebermann, H., Schnabel, D., Tansek, M. Z., Theunissen, P., Mullis, P. E., & Grüters, A. (2003). Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4–10. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4633-4640.
91. Kühnen, P., Clément, K., Wiegand, S., Blankenstein, O., Gottesdiener, K., Martini, L. L., ... & Krude, H. (2016). Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 240-246.
92. Clément, K., Biebermann, H., Farooqi, I. S., Van der Ploeg, L., Wolters, B., Poitou, C., ... & Heyder, N. (2018). MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nature medicine*, 24(5), 551.
93. Seidah, N. G. (2011). The proprotein convertases, 20 years later. In *Proprotein Convertases* (pp. 23-57). Humana Press.
94. Frank, G. R., Fox, J., Candela, N., Jovanovic, Z., Bochukova, E., Levine, J., ... & Farooqi, I. S. (2013). Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 110(1-2), 191-194.

95. Farooqi, I. S., Volders, K., Stanhope, R., Heuschkel, R., White, A., Lank, E., ... & Creemers, J. W. (2007). Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3369-3373.

96. Jackson, R. S., Creemers, J. W., Farooqi, I. S., Raffin-Sanson, M. L., Varro, A., Dockray, G. J., ... & Ostrega, D. (2003). Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 112(10), 1550-1560.

97. Stijnen, P., Tuand, K., Varga, T. V., Franks, P. W., Aertgeerts, B., & Creemers, J. W. (2014). The association of common variants in PCSK1 with obesity: a HuGE review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 180(11), 1051-1065.

98. Jackson, R. S., Creemers, J. W., Ohagi, S., Raffin-Sanson, M. L., Sanders, L., Montague, C. T., ... & O'Rahilly, S. (1997). Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature genetics*, 16(3), 303.

99. Martín, M. G., Lindberg, I., Solorzano-Vargas, R. S., Wang, J., Avitzur, Y., Bandsma, R., ... & Egritas, O. (2013). Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology*, 145(1), 138-148.

100. Benzinou, M., Creemers, J. W., Choquet, H., Lobbens, S., Dina, C., Durand, E., ... & Balkau, B. (2008). Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nature genetics*, 40(8), 943.

101. Choquet, H., Kasberger, J., Hamidovic, A., & Jorgenson, E. (2013). Contribution of common PCSK1 genetic variants to obesity in 8,359 subjects from multi-ethnic American population. *PLoS One*, 8(2), e57857.

102. Villalobos-Comparán, M., Villamil-Ramírez, H., Villarreal-Molina, T., Larrieta-Carrasco, E., León-Mimila, P., Romero-Hidalgo, S., ... & Tusié-Luna, T.

(2012). PCSK1 rs6232 is associated with childhood and adult class III obesity in the Mexican population. *PloS one*, 7(6), e39037.

103. Rouskas, K., Kouvatsi, A., Paletas, K., Papazoglou, D., Tsapas, A., Lobbens, S., ... & Meyre, D. (2012). Common variants in FTO, MC4R, TMEM18, PRL, AIF1, and PCSK1 show evidence of association with adult obesity in the Greek population. *Obesity*, 20(2), 389-395.

104. Kilpeläinen, T. O., Bingham, S. A., Khaw, K. T., Wareham, N. J., & Loos, R. J. (2009). Association of variants in the PCSK1 gene with obesity in the EPIC-Norfolk study. *Human molecular genetics*, 18(18), 3496-3501.

105. Wen, W., Cho, Y. S., Zheng, W., Dorajoo, R., Kato, N., Qi, L., ... & Gu, D. (2012). Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nature genetics*, 44(3), 307.

106. Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M., ... & Lettre, G. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature genetics*, 41(1), 25.

107. Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., ... & Randall, J. C. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 42(11), 937.

108. Liu, C. T., Monda, K. L., Taylor, K. C., Lange, L., Demerath, E. W., Palmas, W., ... & Papanicolaou, G. J. (2013). Genome-wide association of body fat distribution in African ancestry populations suggests new loci. *PLoS genetics*, 9(8), e1003681.

109. Xi, B., Shen, Y., Reilly, K. H., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., ... & Mi, J. (2013). Sex-dependent associations of genetic variants identified by GWAS with indices of adiposity and obesity risk in a Chinese children population. *Clinical endocrinology*, 79(4), 523-528.

110. Meyre, D., Delplanque, J., Chèvre, J. C., Lecoœur, C., Lobbens, S., Gallina, S., ... & Gaget, S. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature genetics*, 41(2), 157.
111. Berndt, S. I., Gustafsson, S., Mägi, R., Ganna, A., Wheeler, E., Feitosa, M. F., ... & Esko, T. (2013). Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nature genetics*, 45(5), 501.
112. Bäckberg, M., Madjid, N., Ögren, S. O., & Meister, B. (2004). Down-regulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Molecular brain research*, 125(1-2), 129-139.
113. Shutter, J. R., Graham, M., Kinsey, A. C., Scully, S., Lüthy, R., & Stark, K. L. (1997). Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes & development*, 11(5), 593-602.
114. Ollmann, M. M., Wilson, B. D., Yang, Y. K., Kerns, J. A., Chen, Y., Gantz, I., & Barsh, G. S. (1997). Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*, 278(5335), 135-138.
115. Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., Jobst, E. E., Tonelli-Lemos, L., Billes, S. K., ... & Grove, K. L. (2007). Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell metabolism*, 5(3), 181-194.
116. Creemers, J. W., Pritchard, L. E., Gyte, A., Le Rouzic, P., Meulemans, S., Wardlaw, S. L., ... & Lawrence, C. B. (2006). Agouti-related protein is posttranslationally cleaved by proprotein convertase 1 to generate agouti-related protein (AGRP) 83–132: interaction between AGRP83–132 and melanocortin receptors cannot be influenced by syndecan-3. *Endocrinology*, 147(4), 1621-1631.
117. Scarlett, J. M., Zhu, X., Enriori, P. J., Bowe, D. D., Batra, A. K., Levasseur, P. R., ... & Marks, D. L. (2008). Regulation of agouti-related protein

messenger ribonucleic acid transcription and peptide secretion by acute and chronic inflammation. *Endocrinology*, 149(10), 4837-4845.

118. Xiao, E., Xia-Zhang, L., Vulliémoz, N. R., Ferin, M., & Wardlaw, S. L. (2003). Agouti-related protein stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and enhances the HPA response to interleukin-1 in the primate. *Endocrinology*, 144(5), 1736-1741.

119. Nillni, E. A. (2010). Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. *Frontiers in neuroendocrinology*, 31(2), 134-156.

120. Krashes, M. J., Shah, B. P., Madara, J. C., Olson, D. P., Strohlic, D. E., Garfield, A. S., ... & Liberles, S. D. (2014). An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature*, 507(7491), 238.

121. Jackson, P. J., Douglas, N. R., Chai, B., Binkley, J., Sidow, A., Barsh, G. S., & Millhauser, G. L. (2006). Structural and molecular evolutionary analysis of Agouti and Agouti-related proteins. *Chemistry & biology*, 13(12), 1297-1305.

122. Ollmann, M. M., Lamoreux, M. L., Wilson, B. D., & Barsh, G. S. (1998). Interaction of Agouti protein with the melanocortin 1 receptor in vitro and in vivo. *Genes & development*, 12(3), 316-330.

123. Dhillon, W. S., Small, C. J., Gardiner, J. V., Bewick, G. A., Whitworth, E. J., Jethwa, P. H., ... & Bloom, S. R. (2003). Agouti-related protein has an inhibitory paracrine role in the rat adrenal gland. *Biochemical and biophysical research communications*, 301(1), 102-107.

124. Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R., ... & Smith, F. J. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88(1), 131-141.

125. Graham, M., Shutter, J. R., Sarmiento, U., & Stark, K. L. (1997). Overexpression of *Agouti* leads to obesity in transgenic mice. *Nature genetics*, 17(3), 273.

126. Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E. C., Murashima, S., Tanaka, T., Furuta, M., ... & Adachi, Y. (2001). Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 1921-1924.
127. Vink, T., Hinney, A., van Elburg, A., Van Goozen, S. H. M., Sandkuijl, L. A., Sinke, R. J., ... & Adan, R. A. H. (2001). Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Molecular psychiatry*, 6(3), 325.
128. Kaushik, S., Rodriguez-Navarro, J. A., Arias, E., Kiffin, R., Sahu, S., Schwartz, G. J., ... & Singh, R. (2011). Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance. *Cell metabolism*, 14(2), 173-183.
129. Gray, J., Yeo, G. S., Cox, J. J., Morton, J., Adlam, A. L. R., Keogh, J. M., ... & Hodges, J. R. (2006). Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*, 55(12), 3366-3371.
130. Han, J. C., Liu, Q. R., Jones, M., Levinn, R. L., Menzie, C. M., Jefferson-George, K. S., ... & Rennert, O. M. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 918-927.
131. Bonnefond, A., Raimondo, A., Stutzmann, F., Ghossaini, M., Ramachandrapa, S., Bersten, D. C., ... & Raverdy, V. (2013). Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *The Journal of clinical investigation*, 123(7).
132. Wilfley, D. E., Kass, A. E., & Kolko, R. P. (2011). Counseling and behavior change in pediatric obesity. *Pediatric Clinics*, 58(6), 1403-1424.
133. Kuczmarski, R. J. (2000). CDC growth charts; United States. *Advance Data*,(314),1-27.
134. Juonala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., ... & Sun, C. (2011). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*, 365(20), 1876-1885.

135. Epstein, L. H., Paluch, R. A., Roemmich, J. N., & Beecher, M. D. (2007). Family-based obesity treatment, then and now: twenty-five years of pediatric obesity treatment. *Health Psychology, 26*(4), 381.
136. Wilfley, D. E., Tibbs, T. L., Van Buren, D., Reach, K. P., Walker, M. S., & Epstein, L. H. (2007). Lifestyle interventions in the treatment of childhood overweight: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Health Psychology, 26*(5), 521.
137. Gunnarsdottir, T., Einarsson, S. M., Njardvik, U., Olafsdottir, A. S., Gunnarsdottir, A. B., Helgason, T., & Bjarnason, R. (2014). Family-based behavioral treatment for obese children-results and two year follow up. *Laeknabladid, 100*(3), 139-145.
138. Gunnarsdottir, T., Njardvik, U., Olafsdottir, A. S., Craighead, L., & Bjarnason, R. (2012). Childhood obesity and co-morbid problems: effects of Epstein's family-based behavioural treatment in an Icelandic sample. *Journal of evaluation in clinical practice, 18*(2), 465-472.
139. Goran, M. I. (2016). *Childhood obesity: causes, consequences, and intervention approaches*. CRC Press.
140. Babaoğlu, K., Hatun, Ş. (2002) Çocukluk çağında obezite. *Sted, 11*(1), 8.
141. Akıncı, A. (2013). Çocuklarda obezite ve metabolik sendrom In: *Temel Çocuk Endokrinolojisi*. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (Eds). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1. Baskı, 15,547-596. .
142. Wilson, D. M., Abrams, S. H., Aye, T., Lee, P. D., Lenders, C., Lustig, R. H., ... & Feldman, H. A. (2010). Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Archives of pediatrics & adolescent medicine, 164*(2), 116-123.
143. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Neyzi O, Günöz H, Furman A., 1, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.*, 2008, Cilt 51.

144. Öztürk A, Borlu A, Çiçek B ve ark. 0-18 yaş çocuk ve adolesanlarda büyüme eğrileri. Türk Aile Hek Der 2011; 15:112-129.

145. Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., Blowey, D., Carroll, A. E., Daniels, S. R., ... & Gidding, S. S. (2017). Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 140(3), e20.

146. SEMERCI, Cavidan Nur. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2004, 46.4: 353-359.

147. Kayhan R. Çocukluk Çağında Obezite Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Antropometrik Özellikleri ve Metabolik Sendrom Sıklığı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Uzmanlık Tezi, Samsun 2012.

148. Semiz S, Mevlüt B, Inanc C, Ender S. Metabolic Syndrome in Childhood Obesity. 2007.

149. SIMSEK, Enver, et al. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *The Turkish journal of pediatrics*, 2010, 52.6: 602.

150. GHERGHEREHCHI, Robabeh; HAZHIR, Nazanin. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 2015, 6.2: 51-55.

151. TORUN, Emel, et al. Subclinical hypothyroidism in obese children. *Dicle Med J*, 2013, 40: 5-8.

152. YILMAZ, Aslıhan Araslı, et al. A Retrospective Evaluation of the Factors Contributing to Obesity and the Existence of Metabolic Syndrome in Adolescents Obez Adölesanlarda Obezite Gelişimini Belirleyen Faktörlerin ve Metabolik Sendrom Varlığının Retrospekt.

153. ELITSUR, Yoram; LAWRENCE, Zandra. The prevalence of obesity and elevated liver enzymes in children at a university gastroenterology clinic. *The West Virginia medical journal*, 2004, 100.2: 67-69.

154. DE GROOT, Cornelis J., et al. Determinants of advanced bone age in childhood obesity. *Hormone research in paediatrics*, 2017, 87.4: 254-263.

155. Yılmaz M. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğine Başvuran Hastaların Obezite Prevelansı ve Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2018.

156. LIM, Sungwoo, et al. Obesity and sugar-sweetened beverages in African-American preschool children: a longitudinal study. *Obesity*, 2009, 17.6: 1262-1268.

157. PEROLA, Markus, et al. Quantitative-trait-locus analysis of body-mass index and of stature, by combined analysis of genome scans of five Finnish study groups. *The American Journal of Human Genetics*, 2001, 69.1: 117-123.

158. RAMOS-MOLINA, Bruno; MARTIN, Martin G.; LINDBERG, Iris. PCSK1 variants and human obesity. In: *Progress in molecular biology and translational science*. Academic Press, 2016. p. 47-74.

159. Stijnen, P., Tuand, K., Varga, T. V., Franks, P. W., Aertgeerts, B., & Creemers, J. W. (2014). The association of common variants in PCSK1 with obesity: a HuGE review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 180(11), 1051-1065.

160. HSIAO, Tun-Jen, et al. Association of the rs6235 variant in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1) gene with obesity and related traits in a Taiwanese population. *Gene*, 2014, 533.1: 32-37.

161. CHANG, Yi-Cheng, et al. Common PCSK1 haplotypes are associated with obesity in the Chinese population. *Obesity*, 2010, 18.7: 1404-1409.

162. QI, Qibin, et al. Association of PCSK1 rs6234 with obesity and related traits in a Chinese Han population. *PLoS One*, 2010, 5.5: e10590.

163. CHEN, Jie, et al. Polymorphisms in FTO, TMEM18 and PCSK1 are associated with BMI in southern Chinese population. *Journal of genetics*, 2014, 93.2: 509-512.
164. LI, Xiao-mu, et al. The obesity-related polymorphism PCSK1 rs6235 is associated with essential hypertension in the Han Chinese population. *Hypertension Research*, 2012, 35.10: 994.
165. SANDHOLT, Camilla Helene, et al. Combined analyses of 20 common obesity susceptibility variants. *Diabetes*, 2010, 59.7: 1667-1673.
166. KULANUWAT, S., et al. Association between rs155971 in the PCSK1 gene and the lipid profile of obese Thai children: a family-based study. *Genetics and Molecular Research*, 2015, 14.3: 9136-9144.
167. GU, Q., et al. Common variants in PCSK1 influence blood pressure and body mass index. *Journal of human hypertension*, 2015, 29.2: 82.
168. LU, Xin-Yun, et al. Time course of short-term and long-term orexigenic effects of Agouti-related protein (86-132). *Neuroreport*, 2001, 12.6: 1281-1284.
169. ALKEMADE, Anneke, et al. AgRP and NPY expression in the human hypothalamic infundibular nucleus correlate with body mass index, whereas changes in  $\alpha$ MSH are related to type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97.6: E925-E9.
170. WILLIAMS, Gareth, et al. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiology & behavior*, 2001, 74.4-5: 683-701.
171. KIM, M. S., et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *The Journal of clinical investigation*, 2000, 105.7: 1005-1011.
172. SMALL, Caroline J., et al. Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes*, 2001, 50.2: 248-254.

