

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ GELİŞİMİNDE
LİPOPROTEİN A rs10455872 GEN
POLİMORFİZMİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayşen HAKSAYAR

TEKİRDAĞ – 2022

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ GELİŞİMİNDE LİPOPROTEİN A rs10455872 GEN

POLİMORFİZMİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

BAŞLIKLİ TIPTA UZMANLIK TEZ PROJESİ

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ TARAFINDAN

"NKUBAP.02.TU.22.420" PROJE NO İLE

DESTEKLENMİŞTİR.

TEŞEKKÜRLERİMİZLE...

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, yardım ve desteğini aldığım tez sorumlu hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA'ya, üzerimdeki emeklerinden dolayı teşekkür ederim. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nedim SAMANCI, Sayın Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU, Sayın Doç. Dr. İsmail YILDIZ, Sayın Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sinan TÜFEKÇİ, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özgür KIZILCA, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurşen CİĞERCİ GÜNAYDIN, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gürkan GÜRBÜZ ve Sayın Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN hocalarıma ve klinikte birlikte görev yaptığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde bilgileriyle bana yol gösteren ve değerli katkıları için Sayın Doç. Dr. Birol TOPÇU'ya teşekkür ederim. Tez çalışmamın gerçekleşmesi için her konuda bana yardım eden, bilimsel desteği ve katkılarından dolayı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Bahadır BATAR'a ayrıca teşekkür ederim. Bugünlere gelmemi sağlayan ve her anımda desteğini hissettiren anne, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşen HAKSAYAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
OBEZİTENİN TANIMI.....	3
OBEZİTENİN SINIFLAMASI.....	4
OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	7
OBEZİTE VE GENETİK.....	7
OBEZİTE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	11
OBEZİTENİN TEDAVİSİ.....	16
TEDAVİ KONTRENDİKASYONLARI.....	19
LİPİD METABOLİZMASI.....	20
LİPOPROTEİN A YAPISI VE FONKSİYONU	21
LİPOPROTEİN A rs 10455872 GEN POLİMORFİZMİ	25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR	33
TARTIŞMA.....	60
SONUÇLAR.....	66
ÖZET	68
SUMMARY	70
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü vücut kitle indeksi sınıflaması

Tablo 2: Çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili ilk 10 lokus

Tablo 3: Sendromik olmayan monojenik obezitenin en yaygın formları

Tablo 4: Sendromik obezitenin en yaygın formları

Tablo 5: Rölatif ağırlık oranı değerlendirmesi

Tablo 6: Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin indeksler, değerler ve antropometrik özellikler.

Tablo 7: Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

Tablo 8: Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı düzeyleri.

Tablo 9: Olguların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 10: Olguların biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 11: Genotip ile ilgili özelliklerin değerlendirilmesi.

Tablo 12: Kontrol ve obez grupların genotiplerine göre cinsiyet dağılımlarını tanımlayan önemlilik testlerine ilişkin sonuçlar.

Tablo 13: Obez olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 14: Obez olguların genotip dağılımına göre biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 15: Obez çocuk grubuna ilişkin genotip dağılımına göre mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

Tablo 16: Obez olguların genotip dağılımına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 17: Kontrol olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 18: Kontrol olguların genotip dağılımlarına göre biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 19: Kontrol grubu homozigot normal ve hereozigot genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

Tablo 20: Kontrol olguların genotip dağılımına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 21: Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre insulin değerinin karşılaştırılması.

Tablo 22: Kontrol ve obez normal homozigot ve heterozigot genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin C-reaktif protein ilişkileri.

Tablo 23: Kontrol ve obez normal homozigot ve heterozigot genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin metabolik sendrom indeks ilişkileri.

Tablo 24: Kontrol grubu ve obez guplarındaki çocukların normal homozigot ve heterozigot genotip özelliklerine göre vücut yağ oranı (%) ilişkilerinin değerlendirilmesi.

Tablo 25: Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre metabolik sendrom indeksi ve vücut yağ oranı ilişkileri.

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve dikey sleeve gastrektominin (VSG) grafiksel açıklaması.
- Şekil 2:** Lipoprotein a
- Şekil 3:** Lp(a) oluşum modeli.
- Şekil 4:** Plazminojen ve apolipoprotein(a) arasında yapısal homolojinin şematik gösterimi.
- Şekil 5:** Lipoprotein (a) gen yapısı
- Şekil 6:** Lipoprotein (a)'nın patojenik aktiviteleri
- Şekil 7:** **A.** Obez hastalar için DNA konsantrasyonu ve saflığı ölçümü
B. Kontrol için DNA konsantrasyonu ve saflığı ölçümü
- Şekil 8:** Obez ve kontrol gruplarındaki olguların AA ve AG genotiplerine göre dağılımları
- Şekil 9:** **A.** Kontrol için LPA rs10455872 homozigot wild tip (normal) genotip melting curve analizi
B. Kontrol için LPA rs10455872 heterozigot genotip melting curve analizi
- Şekil 10:** **A.** Obez hastalar için LPA rs10455872 homozigot wild tip (normal) genotip melting curve analizi
B. Obez hastalar için LPA rs10455872 heterozigot genotip melting curve analizi.
- Şekil 11:** Obez ve kontrol gruplarına ilişkin genotip dağılımına göre insulin değerinin karşılaştırılması.
- Şekil 12:** Obez ve kontrol gruplarına ilişkin genotip dağılımına göre C-reaktif protein değerinin karşılaştırılması.

SİMGE VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Apo (a)	: Apolipoprotein a
BIA	: Biyoelektrik Impedans Analizi
BMR	: Bazal Metabolizma Hızı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif protein
DEXA	: Çift enerjili X ışınları Absorbsiyometrisi
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diabetes Mellitus
DONMA I	: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-I
DONMA II	: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-II
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment İnsulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
İR	: İnsulin direnci
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein a
LSG	: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RYGB	: Roux-en-Y gastrik bypass
SG	: Sleeve gastrektomi
SII indeks	: Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi
SKB	: Sistolik kan basıncı
UPF	: Ultra işlenmiş gıda
VKİ	: Vücut kitle indeksi

- VLDL** : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VSG : Vertikal-Dikey Sleeve Gastrektomi
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
SNP : Tek nükleotit polimorfizmi
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)



GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücut sağlığını bozacak düzeyde anormal ve aşırı miktarda yağ birikimi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Normal günlük aktiviteler ve egzersiz yoluyla tüketilenden daha fazla kalori alımı obeziteye neden olmaktadır.

Çocukluk çağı obezitesi, günümüzde giderek artan ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite, halk sağlığı ve klinik açıdan önemli, sık görülen, önlenebilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre obezite dünya çapında 1975 yılından günümüze kadar neredeyse üç katına çıkmıştır. Obezite birçok vücut sistemini etkileyen bir hastalıktır. Kalbi, karaciğeri, böbrekleri, eklemleri ve üreme sistemini etkilemektedir. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, felç, çeşitli kanser türleri ve ayrıca zihinsel sağlık sorunları gibi bir dizi bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.

Vücut ağırlığı üzerinde genetik, davranışsal, metabolik ve hormonal etkiler rol oynamaktadır. Klinik ve sistemik belirtiler ortaya çıkmadan, ideal olarak bebek doğmadan önce erken davranılması, obezite önleminde anahtar noktayı oluşturmaktadır. Hamilelikte iyi beslenme, ardından ilk 6 aya kadar sadece anne sütü ile beslenme ve 2 yaşına kadar emzirmeye devam edilmesi tüm bebekler ve küçük çocuklar için sağlıklı büyüme ve gelişim ve

malnutrisyondan korunmada idealdir. Günümüzde yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin ve polimorfizmlerin rolü artmış olup, birçok hastalığın risk faktörleri açısından değerlendirilmekte ve ileriye yönelik tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Obezite çocukluk yaş grubunda polikliniklere başvuru sıklığı artmış olmasına rağmen etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetik polimorfizmlerin obeziteye yakınlıkta rol oynayabileceği güncel tartışma konusudur. Bu bağlamda, çocuklarda obezitenin erken tanı ve önlenmesi açısından genetik faktörlerin ve polimorfizmlerin etkisinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda, lipoprotein a rs10455872 gen polimorfizmi çalışıldı ve obezite ile olan olası ilişkisi değerlendirildi.

Lipoprotein (a) (Lp (a)), 6. kromozomda bulunan, apolipoprotein B100 molekülü ve bir glikoprotein olan apolipoprotein a [apo (a)] içeren, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) benzeri bir komplekstir. Apo(a), insan genomundaki en polimorfik genlerden birisidir. Lp(a) rs10455872 yaygın olarak incelenen tek nükleotit polimorfizmidir.

Bu çalışmada, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 6-18 yaşları arasında 103 obez çocuk ve kontrol grubu olarak da 77 normal vücut kitle indeksine sahip toplam 180 çocuğun obezite gelişiminde rolünün olabileceği düşünülen Lp(a) lokusundaki rs10455872 gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. Aynı zamanda klinik değerlendirme ile birlikte, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerle olan ilişkileri de araştırıldı.

Bu çalışmayla, obezitenin tanı, tedavi ve önlenmesinde, gelecekte yapılacak olan bilimsel ve klinik çalışmalara yol göstermesi açısından, çocukluk çağı obezitesinde lipoprotein lokusundaki genetik polimorfizmin rolü incelenerek, birbirleriyle olan olası ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTENİN TANIMI

Obezite, Latince ‘obedere’ sözcüğünden köken almaktadır. Obedere, kelime anlamı olarak çok yemek yiyen insan anlamına gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre obezite, vücut sağlığını bozacak düzeyde anormal ve aşırı miktarda yağ birikimi ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Normal günlük aktiviteler ve egzersiz yoluyla tüketilenden daha fazla kalori alımı obeziteye neden olmaktadır.

Günlük pratikte yağ yüzdesinin değerlendirilmesi direkt olarak yapılamadığından, antropometrik ölçümlerle vücut yağı tahmin edilerek obezite tanısı konulmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, vücut yağ yüzdesinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksinin (VKİ) kullanılan basit yöntemlerden biri olduğu bilinmektedir (2). Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (2).

$$VKİ= \text{Vücut ağırlığı (kilogram)} / \text{boy (metre)} \times \text{boy (metre)}$$

Dünya Sağlık Örgütü erişkinler için, düşük kilolu, normal, pre-obez, sınıf 1 obez, sınıf 2 obez ve sınıf 3 obez (morbid obez) olarak vücut kitle indeksini sınıflandırmıştır (Tablo 1) (1).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü vücut kitle indeksi sınıflaması (1).

VKİ (kg/m ²)	Genel tanım
<18,5	Düşük kilolu (Zayıf)
18,5- 24,99	Normal (Sağlıklı)
25,00- 29,99	Pre- obez (Fazla kilolu)
30,00- 34,99	Sınıf 1 obez
35,00- 39,99	Sınıf 2 obez
>40,00	Sınıf 3 obez (Morbid obez)

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Çocuklarda boy ve ağırlık değişkenleri cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermesi nedeni ile çocuğun ayına ve cinsiyetine göre geliştirilmiş VKİ persentil eğrileri oluşturulmuştur.

OBEZİTENİN SINIFLAMASI

Obezite, yağ dokusunun morfolojisine, vücuttaki yağın bölgesel dağılımına, başlama yaşına ve etiyojiye göre sınıflandırılabilir (3). Etiyolojik sınıflandırma klinik olarak en sık kullanılan sınıflamadır.

Yağ Dokusunun Morfolojisine (Sayı ve Büyüklük) Göre Sınıflandırma;

- Hiperselüler obezite: Yağ hücre sayısında artış ile karakterizedir. Genellikle çocukluk çağında görülür.
- Hipertrofik obezite: Lipit içeriği ve yağ hücrelerinin hacmindeki artış ile karakterizedir. Daha sıklıkla erişkin dönemde ve gebelerde görülür.

Yağ Dokusunun Vücuttaki Bölgesel Dağılımına Göre Sınıflandırma;

- a. Jeneralize tip obezite: Yağ dokusu tüm vücutta yaygın olarak birikmiştir.
- b. Gynoid tip obezite (kadın tipi/gluteal/periferik/armut tipi): Yağ dokusu uyluk ve kalça bölgesinde birikmiştir. Kadınlarda daha sık izlenir.
- c. Android tip obezite (erkek tipi/abdominal/santral/elma tipi): Yağ dokusu göğüs ve karın bölgesinde birikmiştir. Erkeklerde daha sık izlenir.
- d. Visseral tip obezite: Yağ dokusu iç organlarda birikmiştir.

Başlama Yaşına Göre Sınıflandırma;

- a. Çocukluk çağı obezitesi
- b. Erişkin obezitesi

Etiyolojiye Göre Sınıflandırma;

Obezite etiyolojik nedenlerine göre 2 grupta sınıflandırılabilir.

a. Primer obezite (basit/eksojen): Herhangi bir patoloji olmaksızın fazla kalori alımı sonucu gelişen obezitedir. Çocuklarda görülen obezitenin çoğunluğunu bu grup oluşturmaktadır.

b. Sekonder obezite (endojen): Endokrinolojik, metabolik, genetik bir sendrom, ilaca bağlı bir nedene bağlı olarak ya da başka bir hastalık sonucu gelişen obezitedir. Altta yatan nedene göre tedavi uygulanmaktadır.

Endokrin nedenler

- ❖ Hipotiroidi
- ❖ Büyüme Hormonu eksikliği
- ❖ Cushing Hastalığı ve Sendromu
- ❖ Kraniofaringoma
- ❖ Psödohipoparatiroidi
- ❖ Hiperinsülinizm
- ❖ Polikistik Over Sendromu

Hipotalamik bozukluklar

- ❖ Frohlich Sendromu
- ❖ Travma
- ❖ Tümör (kraniofarenjioma)
- ❖ Postenfeksiyöz (ensefalit)

İlaçlar

- ❖ Glukokortikoidler
- ❖ Trisiklik antidepresanlar
- ❖ Siproheptadin
- ❖ Fenotiazin
- ❖ Östrojen
- ❖ Progesteron
- ❖ Lityum

Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite;

- ❖ Laurence Moon Bardet Biedel Sendromu
- ❖ Prader –Willi Sendromu
- ❖ Cohen Sendromu
- ❖ Alström Sendromu
- ❖ ROHHAD Sendromu (4)

Laurence Moon Bardet Biedel Sendromu: Obezite, polidaktili, mental retasdayon, retinitis pigmentosa, genital hipoplazi semptom kompleksi ile tanınan nadir hipotalamus kökenli obezite sendromudur.

Prader Willi Sedromu: Ağır hipotoni, iki yaşından sonra belirginleşen obezite, boy kısalığı hipogonadizm, bifrontal çapta daralma, mental retardasyon, ağız yapısının sazan balığına benzemesi ile karakterizedir. 15. kromozomun uzun kolunda 11q-13q bölgesinin uniparenteral dizomisi ile ilişkilidir.

Cohen Sendromu: Çocukluk döneminde başlayan şişmanlık, boy kısalığı, hipotoni, çıkık üst ön kesiciler, mental retardasyon, görme keskinliğinde azalma, mikrosefali ile karakterizedir.

Alström Sendromu: Boy kısalığı, hipogonadizm retinal dejenerasyon, insulin direnci sonucu gelişen Tip 2 diyabet ve sağırılık ile karakterizedir.

ROHHAD Sendromu (Rapid Onset Obesity, Hypoventilation, Hypothalamic, Autonomic and thermal Dysregulation): Aşırı yeme ve hızlı gelişen obezite ile karakterizedir.

Santral hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm gibi hipotalamik disfonksiyonlar görülebilmektedir. Nöron krista tümörü gelişebilmektedir. Nedeni bilinmemektedir (4).

OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocukluk çağı obezitesi, günümüzde giderek artan ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (5-7). Dünya çapında obezite prevalansı 1975 yılından sonra yaklaşık olarak 3 kat artmıştır. 1975 yılında, 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde aşırı kilo ve obezite prevalansı %4 iken, 2016'da %18'e çıkmıştır. Beş yaş altındaki aşırı kilolu veya obez çocukların sayısı, 2019 yılında tahmini 38,2 milyon olarak belirlenmiştir (5).

Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi tarafından Mayıs 2022 Avrupa Bölgesi Obezite Raporu'na göre Türkiye Avrupa bölgesinde aşırı kilo ve obezitenin en yaygın olduğu ülke olarak birinci sırada yer almaktadır. Rapora göre, Türkiye'de her iki cinsiyet için obez oranı %32,1 olarak belirtilmiştir. Yetişkin nüfusun %66,8'i obezite de dahil aşırı kilolu olarak raporlanmış, kadınlarda bu oran %69,3 ve erkeklerde ise %64 olarak kaydedilmiştir (8).

Mevcut eğilimlerin devam etmesi durumunda, Amerika Birleşik Devletlerindeki erişkinlerin %50'sinden fazlasının 2030 yılına kadar klinik olarak obez olacağı öngörülmektedir. 2030 yılında çocuklardaki aşırı kilolu olma durumunun ise yaklaşık iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (9).

OBEZİTE VE GENETİK

Genetik özellikler, adolesanlarda kilo alımına yatkınlığın artmasına neden olabilmektedir. Genetik ile birlikte çevresel ve davranışsal faktörlerin bir araya gelmesi obezite gelişimine önemli ölçüde etki etmektedir. Bazı durumlarda, obezite gelişiminde genetik önemli bir rol oynamasına karşın, esas artış sadece genetik faktörlerden kaynaklanmamaktadır.

Obezitenin genetiğini açıklayan hipotezler bulunmaktadır:

1-Tutumlu genotip hipotezi: Evrimsel baskılar, kıtlık zamanları gibi zor çevre koşullarında kilo alımını destekleyen bir sistem lehinde şekillenmiştir. Fiziksel kontrol mekanizmaları kilo alımını düzenlemek yerine, öncelikle açlığı önlemeye yönelik hareket etmektedir. Yiyeceklerin bol olduğu zamanlar kilo alımına yol açmaktadır.

2-Fetal programlama hipotezi: Hamilelik döneminde annenin aşırı veya yetersiz beslenmesi postnatal dönemde çocukta uygun tepkiyi tetiklemektedir. Bu hipotez için fetüs ortamı, baskın yöneten gücü oluşturmaktadır. Genomik imprinting gibi epigenetik mekanizmalar aracılık edebilmektedir.

3-Yırtıcı hayvan bırakma hipotezi: İnsanların erken evriminde, obez insanlar avcılar tarafından daha kolay ele geçirileceğinden, seçim için obez olmak aleyhe bir durumu oluşturmaktaydı. İnsanlar kendilerini savunmanın yollarını geliştirdikten sonra, bu evrimsel baskı ortadan kalktı ve rastgele genetik sürüklenme, popülasyonda predispozan genlerin birikmesine yol açtı. Bu hipotez, kıtlığın insanlık tarihinde yeterince güçlü bir evrimsel baskı olmadığını öne sürerek tutumlu gen hipotezine açıkça karşı çıkmaktadır.

4-Sedanter yaşam tarzı hipotezi: Bu hipotezde, son 50 yılda, ortalama yaşam tarzının, fiziksel aktivitedeki büyük düşüşlerden ve yağdan zengin, kalorisi yoğun gıdaların alımındaki artıştan etkilendiği öne sürülmüştür.

5- Etnik kayma hipotezi: Bazı etnik grupların diğerlerine göre daha yüksek obezite oranları bulunmaktadır. Örneğin, Hispanik Amerikalıların, Avrupalı Amerikalılarla karşılaştırıldığında obezite oranı daha yüksektir. Genetik farklılıklardan bağımsız olarak Hispanik Amerikalıların obezite oranı arttıkça genel obezite oranları artmaktadır.

6-Artmış üreme uygunluğu hipotezi: Annenin gebelik sayısı arttıkça VKİ pozitif ilişkili olarak artmaktadır. Bu hipotez adipozitenin doğurganlığı arttırdığını öne sürmektedir. Genetik varyasyonlar obeziteye neden olmaktadır.

7-Sınıflandırıcı eşleşme hipotezi: Eşlerin VKİ'leri arasındaki korelasyon düşük olmasına rağmen hipoteze göre zamanla, obeziteyi etkileyen genetik varyantlar bağlamında çeşitli eşleşmelerin obezitenin artmasına katkıda bulunacağı yönündedir.

8-Karmaşık hipotez: Bu hipoteze göre, obezite için tek bir genetik temel olmadığı savunulmaktadır. Obezite bir sonuç olarak görülmektedir. Yukarıda özetlenen hipotezlerin bir kombinasyonundan oluştuğu savunulmaktadır (10).

Literatürde tek nükleotit polimorfizmlerin obeziteyle ilişkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tablo 2’de çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili ilk 10 lokus gösterilmektedir.

Tablo 2: Çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili ilk 10 lokus (11)

Lokus Adı	İşaretleyici SNP	Riskli Allel	Risksiz Allel
FTO	rs56094641	A	G
TMEM18	rs7579427	A	C
SEC16B	rs539515	A	C
FAIM2	rs7132908	A	G
ADCY3	rs4077678	C	G
MC4R	rs6567160	T	C
TNNI3K	rs10493544	T	C
TFAP2B	rs2206277	T	C
GNPDA2	rs925494	T	C
BDNF	rs17309874	A	G

SNP: Tek nükleotit polimorfizmi

Tablo 3'te sendromik olmayan monojenik obezitenin en yaygın formları yer almaktadır (11).

Tablo 3: Sendromik olmayan monojenik obezitenin en yaygın formları (11)

Gen	Mutasyon(lar)	Prevalans	Fenotipler	Genetik Tanı Testi
<i>MC4R</i>	Homozigot, Bileşik Heterozigot, Heterozigot	Erken başlangıçlı şiddetli obezitesi olan çocukların %3-5'i	Hiperfaji, Erken başlangıçlı obezite, Lineer büyüme ve boyda artma, Kemik kütlelerinde artış, Yağ ve yağsız kütlede artış	Direkt MC4R dizilemesi
<i>LEP</i>	Homozigot	27 hasta raporlanmıştır.	Şiddetli hiperfaji, Tokluk hissedememe, Erken başlangıçlı obezite, Hipogonadotropik hipogonadizm, Puberte gecikmesi ile hipotalamik hipotiroidizm, Yetişkin boyunda kısalma, Enfeksiyon riskinde artış	Direkt LEP dizilemesi
<i>LEPR</i>	Homozigot, Bileşik Heterozigot	Akraba ailelerinin dahil olduğu bir kohort çalışmasında şiddetli obezitesi olan çocukların %3'ü	Şiddetli hiperfaji, Tokluk hissedememe, Erken başlangıçlı obezite, Hipogonadotropik hipogonadizm, Puberte gecikmesi ile hipotalamik hipotiroidizm, Yetişkin boyunda kısalma, Enfeksiyon riskinde artış, Kemik mineral yoğunluğunda artış	Direkt LEPR dizilemesi
<i>POMC</i>	Homozigot, Bileşik Heterozigot	11 hasta raporlanmıştır.	Neonatal adrenal yetmezlik, Erken başlangıçlı obezite, Hiperfaji, Santral hipotiroidizm, Gonadotropin eksikliği	Direkt POMC dizilemesi
<i>PCSK1</i>	Homozigot, Bileşik Heterozigot	19 hasta raporlanmıştır.	Hiperfaji, Obezite, Bağırsak disfonksiyonu, Postprandial hipoglisemi, Santral hipotiroidizm, Hipogonadotropik hipogonadizm, Diabetes insipidus	Direkt PCSK1 dizilemesi

Tablo 4'te sendromik obezitenin en yaygın formları yer almaktadır (11).

Tablo 4: Sendromik obezitenin en yaygın formları (11)

Sendrom	Prevalans	İlgili Gen(ler)	Fenotipler	Genetik Tanı Testi
Prader-Willi	10,000 – 30,000'de 1	<i>SNURF-SNRPN, MKRN3, NECDIN, MAGEL2</i>	Şiddetli neonatal hipotoni, Hiperfaji ve aşırı kilo alımının takip ettiği beslenme güçlükleri, Gelişimsel gecikme, Hipogonadizm, Zeka geriliği, Karakteristik yüz özellikleri (badem şeklinde gözler, ince üst dudak, ağzın köşeleri çökük, dar yüz), Davranış sorunları, Küçük eller ve ayaklar, Kısa boy	DNA metilasyon testi, Floresans in situ hibridizasyon, Mikroarray, DNA polimorfizm analizi
Bardet-Biedl	13,500'de 1 (İsrail ve Arap ülkeleri), 160,000'de 1 (İsviçre)	<i>BBS1-BBS20, NPHP1, FBN3, CEP19</i>	Obezite, Koni-çubuk distrofisi, Postaksiyel polidaktili, Bilişsel bozukluk, Hipogenitalizm, Renal anormallikler, Yaşam beklentisinde kısalma	Hedeflenen yüksek verimli dizileme
Alström	1,000,000'da 1	<i>ALMS1</i>	Obezite, Koni-çubuk distrofisi, Renal anomaliler, Progresif sensorinöral işitme bozukluğu, Hipogonadizm, Erişkin boyda kısalma, Tip 2 diyabet, Dilate veya restriktif kardiyomiyopati, Yaşam beklentisinde kısalma	Hedeflenen yüksek verimli dizileme

OBEZİTE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezite tespiti için objektif bir şekilde yapılmış ölçüm gereklidir. Teşhiste kullanılacak yöntemlerin, obezitenin risk öngörüsü, komorbidite ve mortalite değerlendirilmesi ve tedavi planı oluşturulmasına katkı sağlaması önemlidir. Vücutta aşırı yağ depolanması olarak tanımlanan obezitenin teşhisinde, vücut yağ dokusu ölçümü esastır. Vücuttaki yağ miktarı doğrudan vücut yağını ölçen laboratuvar yöntemleri veya antropometrik ölçümlerle indirek olarak yapılmaktadır.

Direkt Ölçümler

Doğrudan vücut yağını ölçen laboratuvar yöntemleri, uygulanması zor, pahalı, daha uzun zaman gerektirmesi nedeniyle sıklıkla klinik araştırmalarda kullanılmaktadır.

Biyoelektrik Impedans Analizi (BIA)

Bu analiz yönteminde, çok düşük oranda, 50 kHz frekansında güvenli elektrik sinyali el ve ayak tabanına yerleştirilen 4 metal elektrot aracılığı ile iletilmektedir. Bu sinyaller su içeren kas dokularından hızlıca geçerken, yağ dokularında dirençle karşılaşmaktadır. Bu direnç impedans olarak tanımlanmakta ve vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır (12).

Subkutan abdominal yağ dokusu, mortalitenin bağımsız bir belirteçidir. Lai ve ark. yaptığı çalışmada basit, pratik ve güvenilir yöntemle subkutan abdomen yağ ölçümünün sağlanabileceği gösterilmiştir. Antropometrik parametrelerden sagittal abdomen çevresi ile biyoelektrik impedans analizinin (BIA) birlikte uygulanmasının, doğru, hızlı ve uygun subkutan abdomen yağ ölçümü sağladığı saptanmıştır (13).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, Tanita vücut kompozisyonu analizi (BC-418MA) kullanılarak toplam vücut yağı değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalara çıplak ayakla metal taban plakları üzerinde, elektrotları tutarken güvenli bir elektrik sinyali (50 kHz, 800 μ A) verilmiştir. Bu ölçüm biyoelektrik prensibini kullanarak uygulanmaktadır. Yazılım denklemleri kullanılarak, vücudun elektrik direnci ohms olarak ölçülmekte ve biyoelektrik impedans, yaş, cinsiyet, ağırlık ve boy verilerine göre tahmini vücut yağ miktarı hesaplanmaktadır. Çalışmanın sonunda, DEXA ve biyoelektrik impedans tarafından ölçülen yağ kütlelerinin, VKİ ile güçlü ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, ağırlık arttıkça, DEXA ve biyoelektrik impedans arasındaki yağ kütle farkının arttığı saptanmıştır. DEXA yöntemi, biyoelektrik impedansa göre 2.4 kg daha fazla yağ tahmini yaptığı gösterilmiştir (14).

BIA'da da VKİ'ye benzer şekilde çeşitli ülkelere ait cinsiyet ve yaşa uygun persentil eğrileri geliştirilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, BIA ile elde edilen verilerle Türk çocukları için oluşturulmuş vücut yağ kütlesi persentil eğrileri oluşturulmuştur (15).

Dansitometri

Vücut dansitesi, vücut hacmi ve yağ oranı hesaplanarak ölçüm yapılan bu yöntem, vücut yağını değerlendirmede en duyarlı ölçümlerden biridir. Yağ ve su yoğunluk oran farkına göre yapılan değerlendirmedir. Pahalı, çocuklar için uygulanması zor ve zaman alıcı yöntem olması nedeniyle bilimsel çalışma amacıyla kullanılmaktadır (16).

Akustik pletismografi

Dansitometri ölçümüne benzer şekilde yapılan bu ölçüm yöntemi, su yerine hava ortamında yapılmaktadır. Vücut bileşenleri hava basıncı farkına göre değerlendirilmektedir. Çocuklar için dansitometriye göre daha uygun bir yöntemdir. Dansitometriye göre daha kolay uygulanabilmesine karşın, pahalı olması nedeniyle kullanım açısından daha az tercih edilmektedir (16).

Hidrometri

Vücut sıvıları izotop işaretli su içilme yöntemiyle değerlendirilmektedir. İzotop düzeylerine göre yağsız kitle ve toplam vücut sıvısı değerlendirilerek, yağ kitlesi hesaplanır. Vücutta bulunan sıvı miktarına göre değerlendirme yapılması nedeniyle dehidratasyon ve hastalık gibi durumlarda yanlış sonuç verebilmektedir. Nispeten ucuz, güvenli, kullanışlı bir yöntemdir (16).

Çift enerjili X ışınları Absorbsiyometrisi (DEXA)

Vücut kitle indeksi, deri kıvrım kalınlığı ölçümü, bel-kalça oranı ve çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) karın yağının dolaylı olarak değerlendirilmesi için kullanılan çeşitli yöntemlerdir. Obezitede sağlık riskini değerlendirmede abdominal yağ ölçümü daha iyi gösterge olmasına rağmen DEXA genel yağ ölçen, kolayca uygulanabilen bir yöntemdir (17).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bilgisayarlı tomografide yüksek çözünürlüklü X ışını kullanılmaktadır. Subkutan, internal yağ ve kas kitlesinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Dezavantajları arasında pahalı olması, ekipman gerektirmesi, radyasyon maruziyeti ve çocuğun hareketsiz kalması gereksinimi nedeniyle günlük pratikte kullanılması tercih edilmemektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile toplam vücut yağ hacmi ve toplam yağ kitlesi hesaplanabilmektedir. Pahalı bir yöntem olup, uzun süren işlem sırasında çocuğun hareketsiz kalması gerekmektedir (18).

Bonora ve ark. yaptığı çalışmada subkutan abdomen yağı değerlendirmesinin yaş ve antropometrik ölçümlerle tahmin edilebileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada visceral abdomen yağ değerlendirmesinin, yaş ve antropometrik ölçümlerle tahmin edilemeyeceği ortaya çıkmıştır. Visceral abdomen yağı değerlendirmesi için MRG ve bilgisayarlı tomografi gibi doğrudan ölçülebilen yöntemler kullanılması önerilmektedir. (19).

İndirekt Ölçümler

Antropometrik ölçümler obezite teşhisinde kolay uygulanan, hızlı, ucuz, güvenilir, invaziv olmayan beden kompozisyonu hakkında tahmini bilgi veren ve bu özellikleri nedeniyle klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen ölçüm yöntemleridir. Vücut yağ miktarını dolaylı olarak ölçen antropometrik yöntemler; bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi / kalça çevresi oranı, bel çevresi / boy oranı, rölatif (göreceli) ağırlık, VKİ ve cilt kıvrımı kalınlığı ölçümleridir. İndirekt ölçümlerde kullanılan araçların kontrolü, personel eğitimi ve referans değerleri önemlidir.

a- Bel çevresi

Bel çevresi ölçümünün cinsiyet ve yaşa göre 90 persentilin üzerinde olması abdominal obeziteyi tanımlamaktadır. Bel çevresi 90 persentilin üzerindeki çocukların, 90 persentil altındaki çocuklara kıyasla multipl risk faktörüne sahip olma olasılığı daha yüksektir. Prepubertal çocuklarda cinsiyet, yaş ve VKİ'ye göre düzenlenmiş bel çevresi ölçümlerinin, kardiyovasküler risk faktörleri ile bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır (20).

Yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak VKİ ve bel ölçümünün birlikte kullanılmasının abdominal, abdomen dışı, subkutan ve viseral yağ tahminini, tek kullanımlarına kıyasla pekiştirdiği gösterilmiştir (21)

Sık kullanılan antropometrik ölçüm tekniklerinden biri olan bel çevresi ölçümü, metabolik risk faktörleriyle güçlü bir ilişkiye sahiptir. (22).

Abdominal obezitede, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ilişkisi bulunmaktadır (23,24). Chan ve ark. bel çevresi ölçümünün, bel/kalça çevresi oranına göre diabet riski ve abdominal yağ değerlendirmesinde daha iyi bir gösterge olduğunu saptamıştır (25).

b- Bel çevresi / kalça çevresi oranı

Santral yağlanma değerlendirmesinde kullanılan indirekt bir ölçüm yöntemidir. Kalçaların en geniş mesafesi ile kostaların bitimi ile iliak kemikler arasındaki en dar bölgenin oranlanması ile hesaplanır.

c- Rölatif (göreceli) ağırlık

Her ülkenin kendi cinsiyet ve yaş grubuna uyarlanarak, standartlarına uygun olarak düzenlenmiş, boy ve ağırlık içeren persentil eğrilerinden faydalanılarak, çocuğun boy yaşına

uygun vücut ağırlığı bulunmaktadır. Öncelikle hastanın boyunun denk geldiği 50. persentil değerindeki yaş bulunur. Bulunan yaşın, 50. persentilde olması gereken ağırlığı, boya göre ideal ağırlık olarak hesaplanır. Çocuğun ağırlık ölçümünün ideal ağırlığına oranı yüzdesi hesaplanarak rölatif ağırlık olarak saptanır.

Rölatif ağırlık = (hastanın ölçülen ağırlığı / aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı) x 100

Rölatif ağırlık oranı %90-110 arası normal, %110-120 arası obezite riski taşıyan grup (fazla kilolu), >%120-140 arası obezite, >%140 ise ciddi obezite olarak kabul edilir (Tablo 5) (4).

Tablo 5: Rölatif ağırlık oranı değerlendirilmesi (4)

Rölatif Ağırlık Oranı:	Değerlendirme:
%90-110	Normal
%110-120	Obezite riski taşıyan grup (fazla kilolu)
>%120-140	Obezite
>%140	Ciddi obezite

d- Vücut kitle indeksi (VKİ)

VKİ, hem klinik hem de halk sağlığı uygulamalarında erişkin beslenme durumunu değerlendirmede yararlı bir araçtır (26).

VKİ yağlanma derecesinin kesin belirteci olmamakla birlikte yaşa göre değişkenlik göstermektedir (27).

e- Cilt kıvrım kalınlığı

Cilt altı yağ dokusu değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Sıklıkla “Harpenden” ve “Lange” kaliperleri kullanılmaktadır. Biseps, triseps, subskapular ve suprailak bölgelerden ölçüm yapılarak değerlendirilmektedir. Triseps deri kıvrım kalınlığı ile çocukluk çağı obezitesi arasında yakın ilişki gösterilmiştir (28).

OBEZİTENİN TEDAVİSİ

Çocukluk çağı, beslenme bozukluklarına yatkınlık açısından en kritik dönemdir. Ultra işlenmiş gıdaların (UPF) tüketimi çocuklar arasında yaygın olarak görülmekte ve sıklığı giderek artmaktadır. Diğer yandan, Tahran’da 688 çocukla yapılan bir çalışmada UPF alımı ile obezite ve yetersiz beslenme riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (29).

Maliyet, uzun süreli kullanım sonrası oluşabilecek sonuçlar, yan etkiler ve ilaç kesilme sonrası gelişebilecek durumlar açısından farmakolojik tedavinin uygun hastaya seçimi dikkatle ele alınmalıdır. Gerekli hastalarda, deneyimli ve donanımlı merkezlerde cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Yaşam tarzı ile ilgili tavsiyeler sürekli vurgulanmalıdır. Günlük egzersiz ve düzenli spor alışkanlığı önerilmelidir. Çikolata, fast-food, dondurma sınırlandırılmalıdır. Meyve, sebze ve salata yeme alışkanlığı sağlamak hedeflenmelidir. Evde hazır meyve suyu, meşrubat gibi yüksek kalorili içeceklerin bulundurulmaması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Orlistat, pankreatik lipaz enzim inhibitörüdür. 12 yaş üzeri çocuklar için FDA tarafından onaylanmıştır. Abdominal kramp, şişkinlik, fekal inkontinans, yağlı gaita gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilmektedir. En az 12 ay yaşam tarzı değişikliği yapılmasına rağmen VKİ 95 persentil üzerindeki hastalarda önerilmektedir. Tedavi süresince 5000 IU A vitamini, 400 IU D vitamini, 300 IU E vitamini ve 25 mg K vitamini içeren multivitamin önerilmektedir (30).

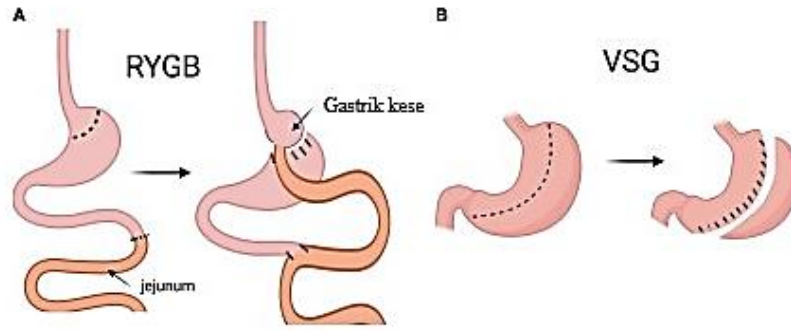
Metformin, 1959 yılında antihiperlipidemik olarak tanıtıldı ancak Amerika Birleşik Devletleri’nde 1990lı yıllara kadar onaylanmadı. Günümüzde metformin, klinik olarak etkili tek biguanid türevidir ve dünyada en yaygın kullanılan antihiperlipidemik ajandır (31).

Metformin, 10 yaş üzerindeki çocuklarda tip 2 diyabet tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Tip 2 diyabeti olmayan obez çocuklarda yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kullanımında VKİ’ni düşürdüğü gösterilmiştir. Gastrointestinal yan etki olarak diyare ve bulantı yapabilmektedir. B1, B6 ve B12 vitaminlerinin üriner sistemden atılımını yaparak vitamin eksikliklerine neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi süresince profilaktik vitamin takviyesi önerilmektedir (30).

Lorcaserin, phentermine, phentermine/topiramate ve naltrexone SR/bupropion SR dahil olmak üzere diğer bazı ilaçlar yetişkinlerde obezite tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır

(32). Çocuklarda ve ergenlerde bu ilaçlarla ilgili herhangi bir klinik çalışma henüz yayınlanmamıştır.

Obezite dünya çapında önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obstruktif uyku apnesi, astım semptomlarını alevlendirme ve yaşam süresinin kısalması obezite ile ilişkili çeşitli komorbiditelerdir. Metabolik cerrahi veya bariatrik cerrahi, obezite ve komplikasyonlarının tedavisi için günümüzde en etkili yaklaşımlardandır. Cerrahi tedavi sadece obezitenin tedavisi için değil, aynı zamanda diğer metabolik hastalıklarda da önerilmesi nedeni ile “bariatrik cerrahi” yerine “metabolik cerrahi” terimi kullanılmaktadır. Mide bandı (gastrik band veya mide kelepçesi), sleeve gastrektomi (SG veya vertikal sleeve gastrektomi (VSG), Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) çeşitli metabolik cerrahilerdendir. Dikey sleeve gastrektomi (VSG vertical sleeve gastrektomi) ve Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) yaygın olarak yapılan iki metabolik cerrahi tipidir. İkisi arasında, RYGB teknik olarak daha komplikedir. RYGB’de, mide küçük proksimal kese (poş) ve daha büyük distal kese (poş) olmak üzere iki kısma ayrılır. Jejunum kesilerek, distal son ucu küçük gastrik kese (poş) ile anastomoz edilir. Proksimal jejunum, jejejunumun geri kalan bölümüne anastomoz edilir (Şekil 1). VSG, aynı zamanda LSG (laparoskopik sleeve gastrektomi) ve basitçe SG (sleeve gastrektomi) olarak da ifade edilmektedir. VSG ameliyatı daha basittir. Midenin yaklaşık %75-80’i midenin büyük kurvatürü boyunca çıkarılarak, kol benzeri gastrik kese bırakılır (Şekil 1). Genellikle VKİ ≥ 40 kg/m² (Asyalı Amerikalılar için VKİ ≥ 37.5 kg/m²) ve yeterli kilo vermeyi ve komorbidite yönetimini başaramayan hastalara metabolik cerrahi önerilir. Kanama, sızıntı, kemik kaybı, saç dökülmesi, beslenme eksikliği gibi postoperatif komplikasyonlar görülebilmektedir (33). Metabolik cerrahi sonrası D vitamini, B12 vitamini, kalsiyum ve demir eksiklikleri sıklıkla görülmektedir. Bu eksiklikler osteoporoz, periferal nöropati ve anemi gibi sekonder problemlere yol açabilmektedir (34). Obezitede cerrahi tedavi, genel olarak erişkin yaş dönemi için önerilmekte, çocukluk çağında tercih edilen bir yöntem olamamakla birlikte son yıllarda ancak seçilmiş ileri adölesan yaş grubu için endikasyonunda uygulanabilmektedir.



Şekil 1: Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve dikey sleeve gastrektominin (VSG) grafiksel açıklaması. A- RYGB'de jejunum kesilir ve distal uç küçük mide poşuna anastomoz edilir ve proksimal uç jejunumun geri kalanına anastomoz edilir. B- VSG'de midenin yaklaşık %75-80'i büyük kurvatür boyunca çıkarılır ve kol benzeri bir gastrik poş oluşturulur (Tu J, Wang Y, Jin L, Huang W. "Bile acids, gut microbiota and metabolic surgery" yayınından alınmış ve Türkçe'ye çevrilmiştir.) (33).

İnsulin direncinin (İR) neden olduğu glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları, diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklara yol açabilmektedir. İnsulin direncine yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, bu konu henüz önemli ölçüde düzeltilmemiştir ve yeni terapötik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. İnsulin direncine yönelik potansiyel tedavi yöntemlerinden biri olan mitofaji, hasarlı ve işlevsiz mitokondriyi temizlemek için etkinleştirilen bir tür seçici otofaji kalite kontrol sistemidir. Mitofaji düzenlenmesinde çeşitli sinyal yolları rol oynamaktadır. AMPK/mTOR yolu mitofajinin başlamasında, PINK/Parkin, BNIP3/Nix ve FUNDC1 sinyal yolları ise mitofagozom oluşumunda rol oynamaktadır. Son zamanlarda, metabolik bozukluklarda mitofaji artan bir ilgi odağıdır. Mitofaji ile insulin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır. Literatürde normal mitofajinin insulin direncini iyileştirebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (35).

Düşük gelirli ailelerin çocuklarında obezite riski daha büyük olasılıkla görülmektedir (36). Yapılan bir çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeye sahip çocuklarda uyku süresi, kümülatif risk ve VKİ arasındaki ilişkiler kısmen desteklenmiş ve düşük gelirli ailelerde kümülatif riski azaltmanın daha uzun uyku süresini destekleyebileceğini göstermiştir. Ek olarak, çocuk uyku süresi ve VKİ, erkek çocuklar için erken çocukluk döneminde ilişkili bulunmuştur (37). Yapılan bir meta analizde, kısa uyku süresinin çocukluk çağı obezitesi riskini

artırdığı gösterilmiştir. Obezite ile mücadeleye yönelik yapılan halk sağlığı çalışmalarında yeterli uyku süresine sahip olmak teşvik edilmelidir (38).

Trafik ışığı yaklaşımı; kalori kontrollü bu yöntemde, yiyecekler kalori yoğunluğuna göre sınıflandırılır ve bu gruplar alım sıklığını yönlendirmek için kullanılır. Düşük kalorili yiyecekler “yeşil” olarak etiketlenir ve serbestçe yenilebilir. Orta kalorili yiyecekler “sarı” olarak işaretlenir ve dikkatli tüketilmelidir. Yüksek kalorili yiyecekler ise “kırmızı” olarak etiketlenir ve nadiren yenilmelidir. Bu yaklaşım etkili kilo kaybı sağlayabilmektedir (39).

Obezite ve ilişkili komorbiditeler, dünyanın maruz kaldığı en büyük halk sağlığı sorunlarından birini temsil etmektedir. Diz ve kalça eklemlerine aşırı yüklenilmesi, kıkırdakta hasara ve destek yapıların ve ligamentlerin fonksiyon yapamamasına yol açmaktadır (40). Osteoartrit en sık görülen artrit olmakla birlikte eklem replasman cerrahisinin de en yaygın nedenidir. Obezitenin diz ve kalça eklemi replasman cerrahileriyle birlikte görülen genel osteoartrite daha sık neden olduğu bilinmektedir. Wendelboe ve ark. yaptığı çalışmada obezite ile kalça ve diz eklemi değiştirme ameliyatları arasında güçlü bir ilişki olmasına karşın, obezitenin kalça veya diz revizyon prosedürleri için bağımsız bir risk teşkil etmediği gösterilmiştir (41).

Obeziteye neden olan en önemli faktörlerden biri fiziksel hareketsizliktir (42). Literatürde yer alan çalışmalarla, fiziksel hareketsizliğin çocukluk ve ergenlik döneminde obezitede önde gelen bir faktör olması kanıtı giderek artmaktadır (43, 44). Yüksek fiziksel aktiviteye sahip bireylerde düşük yağ kütlesi görülmüştür. Bu nedenle düzenli fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi obezitenin erken dönemde önlenmesinde etkili olduğu görülmektedir (44).

Kahvaltı atlama, alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik fazla kilo ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında fazla kilo ve obezite için en önemli risk faktörünün kahvaltı atlama olduğu saptanmıştır (43).

TEDAVİ KONTRENDİKASYONLARI

Hamilelerde, anoreksia nervoza’da, terminal dönem hastalığı olanlarda, obezite tedavisi kontrendikedir. Tıbbi veya psikiyatrik hastalık durumlarının kilo vermeye başlanmadan önce stabil olması zorunludur. Kilo kaybı durumunda artan kolesistit ve osteoporoz için aileler uyarılmalıdır (45).

LİPİD METABOLİZMASI

Şilomikron bağırsak mukozası tarafından sentezlenmektedir. Yüksek konsantrasyonda triaçilgliserol içerir. Diyetle alınan lipitlerin dolaşıma taşınmasından sorumludur. Yüksek yağ içeren besin alımı sonrası, kanda şilomikronlar artmaktadır. Yağlı besin sonrası şilomikronlar bağırsak tarafından sentezlenip lenf dokularına salgılanmaktadır.

Besin alımı sonrası şilomikron ve kalıntıları dolaşımdan hızlıca temizlenmektedir. Yarı ömrü yaklaşık bir saattir. Şilomikronların kandan temizlenmesinin ardından karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salgıları artmaktadır.

Açlık durumunda keton cisimleri ve esterleşmemiş yağ asitleri artmaktadır.

VLDL karaciğer tarafından sentezlenip salgılanmaktadır. Yüksek konsantrasyonda triaçilgliserol içermektedir. Büyük partiküller küçüklere oranla daha hızlı katabolize edilmektedir. Adipoz doku ve kas aracılığıyla dolaşımdan temizlenmektedir.

LDL, VLDL'den triaçilgliserol ayrılması sırasında oluşur. Apo B-100 içermektedir. Kolesterolü ekstrahepatik dokulara taşır. Karaciğer tarafından temizlenmektedir. Karaciğer ve birçok ekstrahepatik doku LDL reseptörünü (apo B-100, E) eksprese etmektedir. Karaciğer, arter duvarı, over, testis ve adrenokorteks gibi vücudun birçok dokusunda LDL reseptörü bulunmaktadır. LDL reseptöründeki kusur, kandan LDL molekülünün temizlenememesine ve ağır hiperkolesterolemiye yol açmaktadır. Ateroskleroz ile LDL kolesterolü plazma konsantrasyonları arasında ilişki bulunmaktadır. LDL reseptöründeki kusur sonucu oluşan ailesel hiperkolesterolemi, prematür ateroskleroza neden olarak LDL kolesterol düzeyinin kanda arttığı genetik bir durumdur.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) karaciğer ve bağırsaklar tarafından sentezlenmekte ve salgılanmaktadır. Ancak, apo C ve apo E karaciğerden sentezlenmekte ve karaciğer HDL'sinden bağırsak HDL'sine transfer edilmektedir. HDL'nin önemli bir işlevi, şilomikron ve VLDL metabolizması için gerekli olan apo C ve apo E için depo olarak görev almaktır.

Şilomikron triaçilgliserolünden köken alan yağ asitleri %80 oranında adipoz, kalp ve kas dokularına, yaklaşık %20 oranında karaciğere gönderilmektedir. Karaciğer önemli ölçüde doğal şilomikron veya VLDL'yi metabolize edememektedir. Bu nedenle, karaciğerdeki yağ asitleri ekstrahepatik doku metabolizmalarına ikincil olmalıdır.

Nadir bir hastalık olan abetalipoproteinemide apo B içeren lipoproteinler oluşmamaktadır ve yağ damlacıkları bağırsak ve karaciğerde birikmektedir.

Poliribozomlardan Apo B-100 sentezlenmekte ve endoplazmik retikulum lümenine taşınmaktadır.

Şilomikronlar sindirim ve absorpsiyondan kaynaklanan lipitleri taşır. VLDL'ler karaciğerden triaçilgliserol taşır. LDL'ler dokulara kolesterol götürürler. HDL'ler dokulardan kolesterol alırlar ve eskresyon işlemi için karaciğere geri götürürler. Bu işleme ters kolesterol transportu denir.

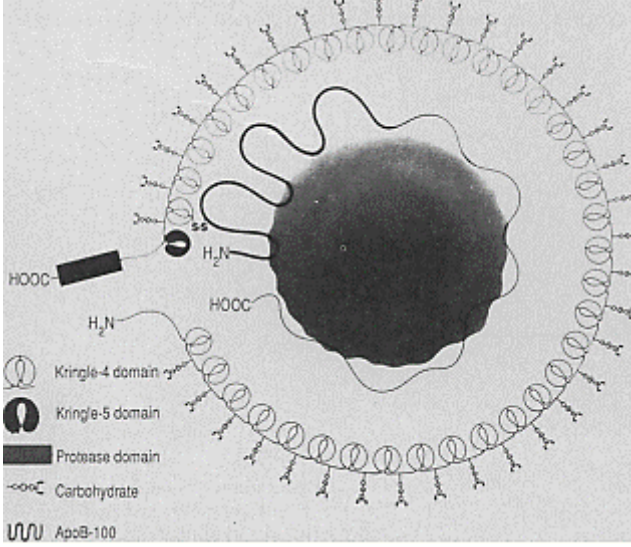
Apolipoproteinler lipoproteinlerin protein kısmını oluşturur. Enzim aktivatörü (örneğin; apo C-II ve apo A-I) veya hücre reseptör ligandı (örneğin; apo A-I, apo E, ve apo B-100) olarak görev alırlar (46).

LİPOPROTEİN A YAPISI VE FONKSİYONU

Lp(a), insan plazmasında bulunan, LDL molekülü ve plazminojen (PLG) homoloğu, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olan apolipoprotein(a) [apo(a)]'dan oluşan karmaşık bir moleküldür. Sağlıklı bireylerde <0.1 mg/dl'den >200 mg/dl'ye 1000 kattan fazla konsantrasyonda Lp(a) bulunabilmektedir.

Yaklaşık 40 milyon yıl önce primat evrimi döneminde Lp(a) geni PLG geninden evrimleşmiştir. Lp(a), sadece Eski Dünya maymunlarında ve insanlar dahil primatlarda bulunmaktaydı. PLG 5 farklı K domaini (KI-V) ve proteaz domaini içermektedir. İnsan LPA geni evrimi sırasında, PLG geni duplike olmuş ve kapsamlı bir şekilde yeniden şekillendirilmiştir. KI, KII, KIII kaybolmuş ve KV tek kopya olarak kalmıştır LPA geninde değişken sayıda kringle (K) IV tip 2 tekrarının (KIV-2) neden olduğu apo(a) polimorfizmi nicel bir genetik kalıtımı temsil etmektedir (47).

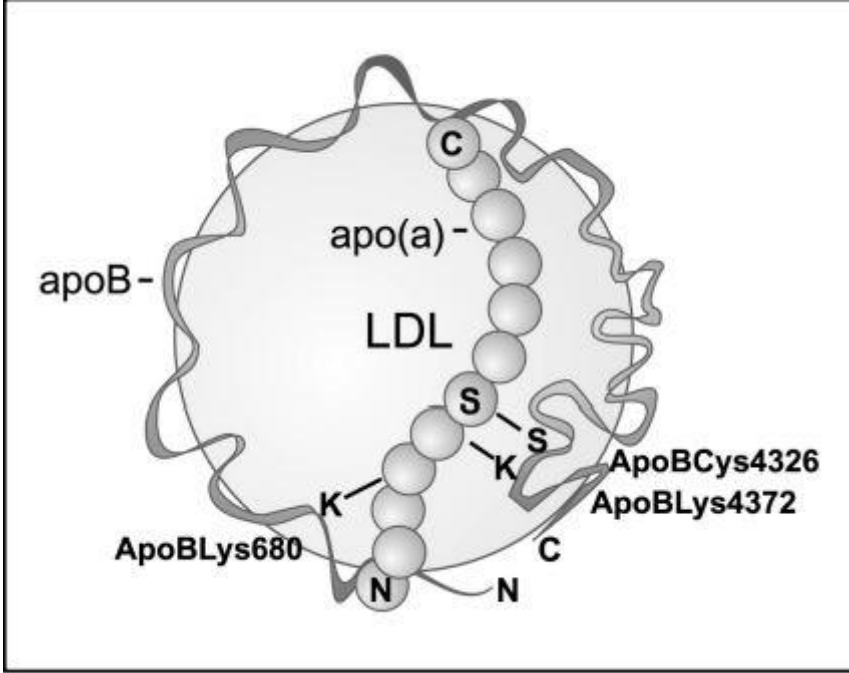
Plazminojen kringle alanları I, II ve III (KI, KII, KIII) kaybolurken KIV alanı genişleyip 10 alt tipe ayrılmıştır. Kringle V ve proteaz alanı korunmuştur. Proteaz alanı mutasyonlar tarafından inaktive edilmiştir (48).



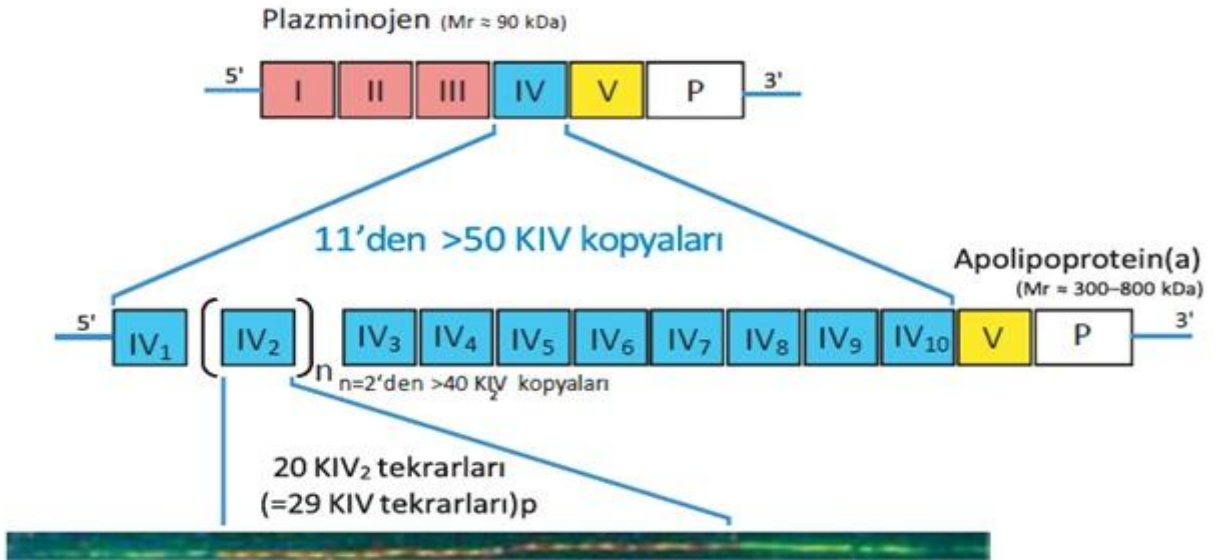
Şekil 2: Lipoprotein a (Utermann G. “The mysteries of lipoprotein(a). Science” yayınından alınmıştır.) (49)

LDL, insan plazmasında başlıca kolesterol taşıyıcısıdır. Moleküler kütlesi 513 kD olan tek hidrofobik polipeptit zincir, apolipoprotein B-100 (apoB-100) içermektedir. Lipoprotein (a), LDL'nin karaciğerin parankimal hücreleri tarafından alımını kolaylaştıran LDL reseptörü için iki ana ligandan biridir (49).

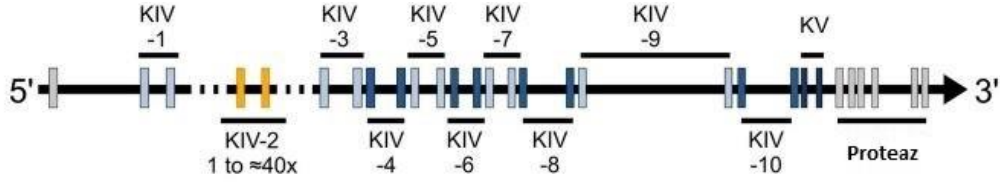
1963 yılında Berg tarafından insan LDL'si ile aşılınmış tavşanlardan alınan heterolog antikolarla LDL'deki genetik varyasyon tanımlanmıştır. Bu genetik varyasyonu antijen ile ilişkilendirerek lipoprotein a ismini vermiştir. Lipoprotein (a)'nın antijenik özelliği sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ayrı bir parçacıkta bulunduğu gösterilmiştir. LDL ve yüksek molekül kütleli glikoprotein olan apolipoprotein a (apo (a)) birleşimi ile oluşan Lp (a) makromoleküler kompleksi 1970li yılların başlarında detaylandırılmaya çalışılsa da neredeyse yirmi yıl bu konuya çok az dikkat çekilmiştir (49).



Şekil 3: Lp(a) oluşum modeli. Lp(a) iki aşamalı mekanizma ile oluşur. İlk olarak kovalent olmayan apoB (muhtemelen Lys680 ve Lys4372) lizin rezidüleri ve apo(a) içerisinde lizin bağlama alanlarının etkileşimi gerçekleşir. Bu ilk aşamaların oluşumu sonrası apo(a)Cys4057 ve apoBCys4326 arasında disülfür bağı oluşur. N,N-terminus; C, C-terminusu göstermektedir. (McCormick SP. “Lipoprotein(a): biology and clinical importance” yayınından alınmıştır) (50).



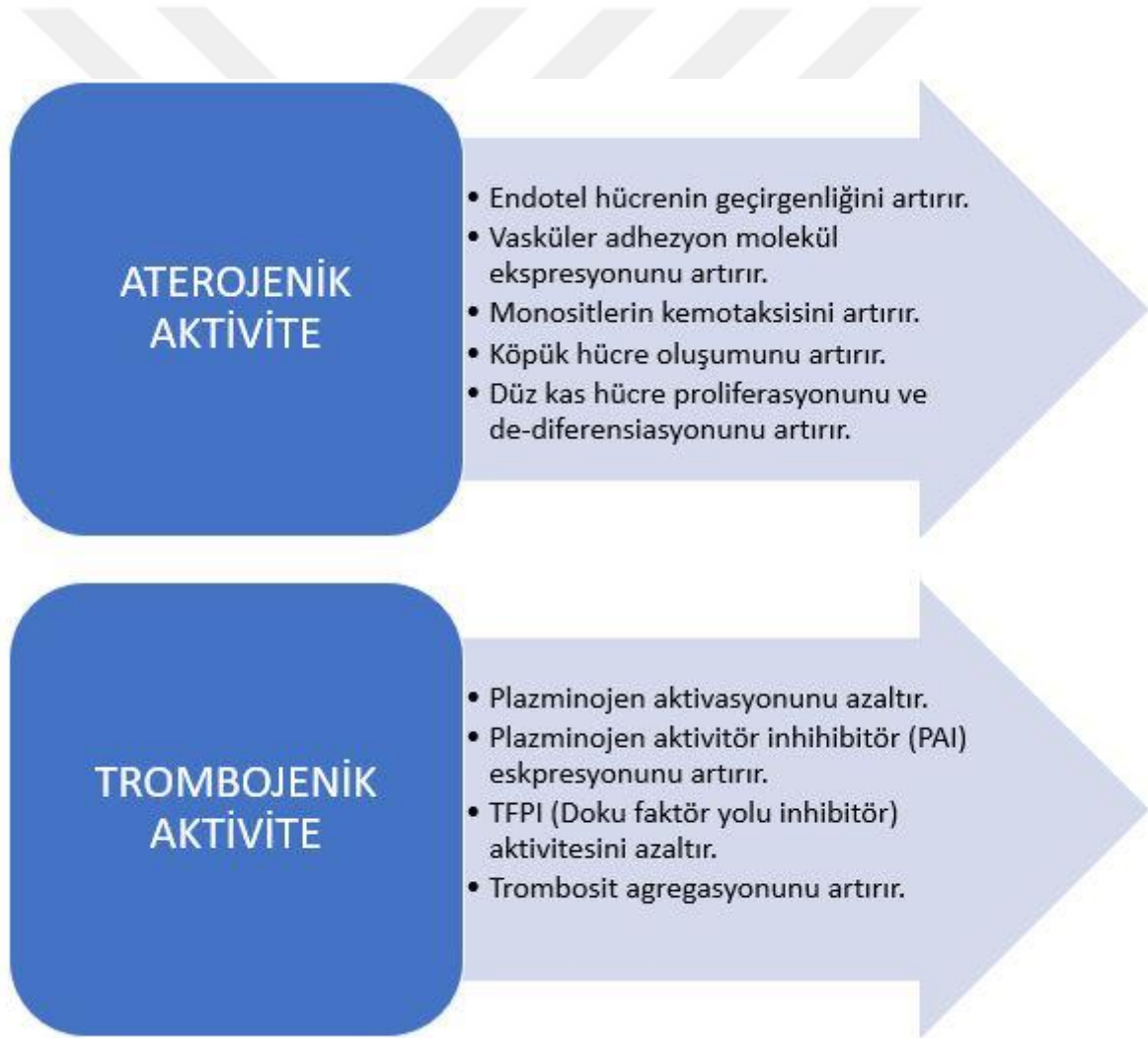
Şekil 4: Plasminojen ve apolipoprotein(a) arasında yapısal homolojinin şematik gösterimi. Plasminojen beş farklı kringle yapısı (I–V) içerir ve bir proteaz domaini vardır. Apo(a) KI–KIII'den yoksundur ancak değişken sayıda kringle (K) IV (KIV) kopyası vardır. KIV kopyası minimum 11 adette bulunmaktadır (KIV 1-10 ve KIV tip 2 den 2 kopya). Bir bireyde, apo(a)'nın varyasyon kısmı olan KIV tip 2 den 40'tan fazla kopya bulunabilmektedir (Kronenberg F, Utermann G. “Lipoprotein(a): resurrected by genetics” yayınından alınmıştır) (51).



Şekil 5: Lipoprotein (a) gen yapısı (Coassin S, Kronenberg F. “Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene“ yayınından alınmıştır.) (52).

Lipoprotein a, kromozom 6 üzerinde >130 kb'lik bir bölgeyi kapsamaktadır.

Mevcut insan genom referansında 160.531.483–160.666.375 dizi hg38 yer almaktadır.



Şekil 6: Lipoprotein (a)'nın patojenik aktiviteleri (McCormick SP. “Lipoprotein(a): biology and clinical importance ” yayınından alınmıştır.) (53).

LİPOPROTEİN A rs10455872 GEN POLİMORFİZMİ

Polimorfizm popülasyonda iki veya daha fazla fenotipin bulunduğu, en az %1-2 sıklıkta görülen, mendelian veya monogenik kalıttır. Çoğu polimorfizm zararsızdır. İnsan polimorfizmine en iyi örnek ABO kan grupları verilebilir. Polimorfizm saptanan diğer insan plazma proteinleri α 1-antitripsin, haptoglobin, transferrin, seruloplazmin ve immunoglobulinlerdir (46).

A, G, T ve C harfleri DNA'da bulunan nükleotidlere karşılık gelmektedir. Protein kodlayan genler içerisinde bu nükleotidler üç harfli kod sözcükleri halinde düzenlenerek kodonları oluştururlar. Bu kodonların toplanması ile mRNA transkribe olur ve genetik kodu oluşur. Protein kusurlarına bağlı genetik hastalıkların oluşum mekanizması, tanı ve tedavisi ile ilgili açıklamaların temeli genetik koda dayanmaktadır (46).

Lipoprotein a lipoproteininin genetik yapısı ilk kez Berg ve ark. tarafından rapor edilmiştir (54).

Apolipoprotein a molekülündeki tekrarlanan kringler birimlerinin sayısındaki değişkenlik, popülasyonda farklı boyutlarda Lp (a) izoformlarına yol açmaktadır (55).

Lipoprotein a'nın kalp damar hastalıkları için bir risk faktörü olduğu ilk olarak 1974 yılında bulunmuştur (56).

Lipoprotein a'nın koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (57).

Aterosklerotik kalp damar hastalığı için diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış lipoprotein a düzeyleri bağımsız ve nedensel bir risk faktörüdür. Lipoprotein a düzeyleri bir bireyde uzun yıllar boyunca çok kararlı seyir gösterebilmektedir. Bu nedenle, diğer birçok biyobelirteçten farklı olarak, Lp(a)'nın kalp damar hastalık riski üzerine etkisi tek bir ölçümle değerlendirilebilir (58).

İlk olarak Lp (a)'nın kalıtım şekli dikotom (Lp+, Lp-) olarak açıklandı (59).

Yapılan bir çalışmada, yüksek riskli KKH olan hastalar için artmış lp (a) düzeyi açısından tarama önerilmektedir. Kalp damar hastalıkları riski lp (a) düzeyi 50 mg/dl üzerinde olması durumunda artmakta olup, KKH riskinin azaltılmasında niasin tedavisi önerilmektedir (60).

Rs10455872, 6q26–27 kromozomunda lp (a) lokusunda (LPA) bulunan tek gen polimorfizmlerinden biridir.

Aort kapak stenozu için rs10455872 minör alele sahip olmak bir risk faktörü oluşturmaktadır (61).

Yapılan bir çalışmada, LPA rs10455872'nin daha yüksek Lp (a) düzeyi ve koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkisi bulunmuştur. Aynı çalışma ile Lp (a) düzeylerinin rs10455872'den etkilendiği ve ateroskleroz gelişimine neden olarak kardiyovasküler hastalıklara öncü olabileceği savunulmaktadır (62).

Konvensiyonel risk faktörlerine ek olarak artmış lp (a) seviyeleri veya LPA KIV-2/rs10455872 genotipine karşılık gelen risk genotipleri, miyokard enfarktüsü ve KVH risk tahminini artırmaktadır (63).

Clarke ve ark. koroner hastalıklarla ilişkili üç kromozom bölgesini (6q26–27, 9p21 ve 1p13) incelemiştir. Bu üç bölgeden lp(a)'yı kodlayan 6q26-27 üzerindeki LPA lokusunun, koroner hastalıklarla en güçlü ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Lipoprotein (a) lokusunda sık bulunan varyantlardan rs 10455872 ve rs 3798220 tek gen polimorfizmi ise koroner hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. KIV-2 tekrar polimorfizmini etkileyen iki nadir Lp (a) tek gen polimorfizmi (rs3798220 ve rs10455872) taşıyıcılarında hem lp (a) düzeyinde hem de KVH riskinde artış raporlanmıştır (64).

KIV-2 tekrar sayısındaki azalmanın, MI riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (65)

Serebrovasküler hastalıklardan biri olan inme, mortalite ve morbiditeye yol açabilen önemli bir hastalıktır. Kopenhag'da yapılan 49,699 kişiyi içeren çalışmada, yüksek plazma lipoprotein a seviyeleri hem gözlemsel hem de nedensel olarak iskemik inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (66).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1 Aralık 2021 – 31 Ekim 2022 yılları arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 6-18 yaş arası herhangi bir akut veya kronik hastalığı olmayan 103 gönüllü obez ve 77 gönüllü normal VKİ'ne sahip sağlıklı çocuk dahil edildi.

Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışma, gönüllülük esasına göre gerçekleştirildi. Çalışma öncesi çocukların başta ebeveynleri olmak üzere, aileleri bilgilendirildi. Ayrıntılı bir pediatrik fizik muayene sonrasında, ebeveynlerden imzalı, çocuklardan ise sözlü olarak çalışmaya dâhil edilmeleri konusunda bilgilendirilmeleri sonrasında, kabul edenlerden, onam formu alındı.

Akut veya kronik hastalığı olmayan, major konjenital anomalisi bulunmayan, bilinen sistemik hastalığı ve sendromu olmayan, antropometrik ölçümlere göre obez ve normal vücut ağırlığına sahip 6-18 yaş arası çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Kendisi veya ailesi tarafından onam alınmayan, akut veya kronik sistemik hastalığı bulunan hastalar, konjenital anomalisi bulunan hastalar, sendromik hastalar, DSÖ verilerine göre vücut kitle indeksi düşük kilolu (zayıf) veya fazla kilolu (pre-obez) olan çocuklar, 6 yaş altı ve 18 yaş üstü çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 180 hasta obez ve kontrol grubu olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı.

Çalışma, prospektif olarak Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (GOKAEK 30.11.2021/2021.182.06.12).

Verilerin Toplanması

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniği'ne başvuran araştırma kriterlerine uygun gönüllü hastalara ve ebeveynleri başta olmak üzere, ailelerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen, araştırma kriterlerine uygun çocuklardan sözlü onay ve ebeveynlerinden imzalı onam vermeyi kabul edenler çalışmaya dahil edildi. Çalışma esnasında, detaylı anamnez alınmasını takiben ayrıntılı fizik muayane yapıldı. Geleneksel ve yeni yöntemler kullanılarak katılımcıların antropometrik ölçümleri gerçekleştirildi. Hastaların, antropometrik ölçümleri, laboratuvar tetkikleri ve TANİTA ölçümleri kaydedildi. Obez hastalar ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 2 ayrı grup oluşturuldu.

Antropometrik ölçümler

Antropometrik değerlendirme için vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi ölçüldü. Aynı kişi tarafından tüm ölçümler gerçekleştirildi. Ölçümler aşağıdaki tekniklere uygun olarak yapıldı.

- Vücut ağırlığı: Hasta ayakkabısız olarak hafif kıyafet giyer durumda dijital tartı kullanılarak ölçüldü.
- Boy: Duvara monte stadiyometre ile hasta ayakkabısını çıkardıktan sonra, oksiput, omuzlar, kalça ve topuklar duvara yaslı halde, topuklarını yerden kaldırmadan, stadiyometrenin hareketli ucu başa temas ederek ölçüldü.
- Baş çevresi: Önde glabella ile arkada protuberencia occipitalis externayı içerecek şekilde esnemeyen mezura ile ölçüldü.
- Boyun çevresi: Hastanın başı dik pozisyonda karşıya bakarken boynun orta hizasından yere paralel olarak esnemeyen mezura geçirilerek ölçüldü.
- Bel çevresi: Hasta ayakta iken, en alt kosta ile iliak krestin tam orta noktasından yere paralel olarak esnemeyen mezura ile ölçüldü.

- Kalça çevresi: Hastanın kalçasının en geniş kısmı ile önde simfisis pubis olacak şekilde yere paralel olarak esnemeyen mezura ile ölçüldü.
- Vücut yağ oranı ölçümü: Bioelectrical impedans (biyoelektrik empedans) (BIA) temeline dayalı TANİTA cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

İndeksler

Aşağıdaki formüller kullanılarak ölçümler hesaplandı.

VKI= Vücut Kitle İndeksi Vücut ağırlığı (kg)/ Boy (m²)

HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment İnsulin Resistance [Açlık kan şekeri(mg/dl)xAçlık insulin(μIU/ml)/22,5x 0,0555]

DONMA I= Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-I [vücut ağırlığı (kg) x 100/boy (cm)]

DONMA II= Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-II [toplam vücut yağ ağırlığı (kg) x 100/boy (cm)]

SII indeks= Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi: Platelet sayısıxNötrofil sayısı/Lenfosit sayısı

Metabolik Sendrom İndeksi= [(İnsulin/Açlık kan şekeri)/(Yüksek yoğunluklu lipoprotein/Trigliserid)]

Kullanılan Cihazlar

LightCycler 2.0 (Roche-İsviçre)

Nanodrop Spektrofotometre (AllSheng-Çin)

Mikro Santrifüj (Hetich-Almanya)

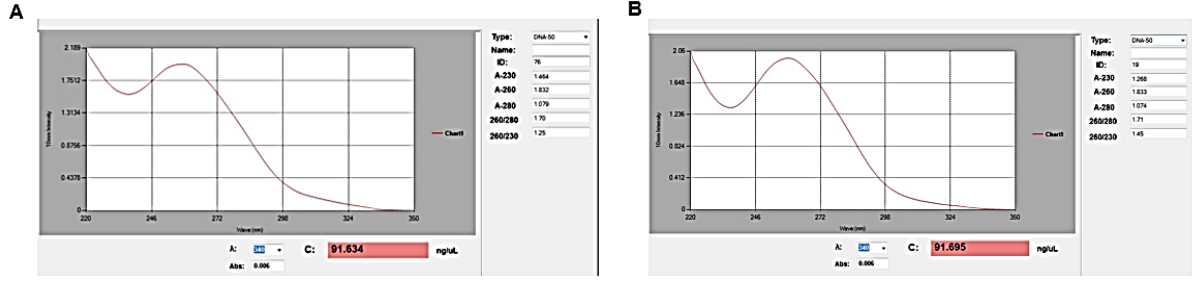
Su banyosu (Nüve Bath-Türkiye)

Vorteks (ISOLAB-Almanya)

DNA izolasyonu

Obez çocuklardan ve benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı bireylerden EDTA'lı tüplere iki mililitre (2ml) venöz kan alındı. Genomik DNA, üreticinin talimatlarına uygun olarak DNA ekstraksiyon kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche) kullanılarak periferik kan mononükleer hücrelerinden (PBMC'ler) izole edildi.

- 1- Kandan DNA izolasyonu yapmak için 200 µl kan örneği kullanıldı.
- 2- İzolasyona başlamadan önce Elüsyon tamponu 70°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- 3- 200 µl kan, 200 µl binding buffer, 40 µl Proteinaz K 1,5 ml'lik endorf tüp içerisinde karıştırıldı.
- 4- Karışım hemen 70°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- 5- Karışımın üzerine 100 µl İzopropanol eklendi. Karıştırıldı.
- 6- Karışım High Pure Filter tüpe alındı.
- 7- 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Sonra collection tüp atıldı ve yeni collection tüp takıldı.
- 8- Filtre üzerine 500 µl inhibitor removal buffer eklendi.
- 9- 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Sonra collection tüp atıldı ve yeni collection tüp takıldı.
- 10- Filtre üzerine 500 µl yıkama tamponu eklendi.
- 11- 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Sonra collection tüp atıldı ve yeni collection tüp takıldı.
- 12- Filtre üzerine 500 µl yıkama tamponu eklendi.
- 13- 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. Sonra collection tüp uzaklaştırıldı ve tekrar santrifüj edildi.
- 14- 13,000 x g'de 10 saniye santrifüj edildi. Sonra collection tüp atıldı.
- 15- Filtre steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne takıldı ve üzerine 100 µl önceden ısıtılmış Elüsyon tamponu eklendi.
- 16- 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 17- DNA miktarı spektrofotometre ile ölçüldü.
- 18- Genomik DNA, saflık ve konsantrasyon açısından kontrol edildi (Şekil 7).
- 19- Tekrar kullanılıncaya kadar -20°C'de muhafaza edildi.



Şekil 7: A. Obez hastalar için DNA konsantrasyonu ve saflığı ölçümü **B.** Kontrol için DNA konsantrasyonu ve saflığı ölçümü

Genotipleme

Lipoprotein A (LPA) geni rs10455872 (A>G, intron 25) tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genotip dağılımları Real-Time polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PZR) tekniği ile tanımlandı. Genotipleme LightCycler 2 (Roche Applied Science) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir Real-Time PZR reaksiyonu, 100 ng son konsantrasyonda DNA, 1,6 µl MgCl₂, 1 µl LightSNiP reagent mix (SimpleProbe, LightSNiP assays, TIBMolBiol, Berlin, Almanya), 2 µl LightCycler®FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) ve değişken miktarda dH₂O içeren 20µl'lik bir hacimde gerçekleştirildi. Real-Time PZR reaksiyonu aşağıda belirtilen döngü koşullarında gerçekleştirildi: 95 °C'de 10 dk. başlangıç denatürasyonu, 45 döngü olmak üzere 95 °C'de 10 sn denatürasyon, 60 °C'de 10 sn annealing ve 72 °C'de 15 sn uzama. Amplifikasyon ürünlerinin melting curve analizi 95 °C'de 20 sn, 40 °C'de 20 sn ve 85 °C'de Ramp Rate 0,2 °C/sn olarak yapıldı.

Real-Time PCR

LPA rs10455872 gen polimorfizminin genotiplendirilmesi, LightCycler Fast Start DNA Master Hybprobe Kit (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) ile kombinasyon halinde hibridizasyon problemleri kullanılarak üreticinin talimatlarına göre yapıldı. Genetik polimorfizmler LightCycler 2.0 cihazı ile real-time polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PCR) yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı (Tarih: 30.11.2021, Araştırma Protokol Numarası: 2021.182.06.12)

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz, bir istatistiksel yazılım paketi olan SPSS 28.0 (SPSS Inc., ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin sunulmasında; ortalama, standart sapma, frekans, yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler ile tablo ve grafikler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem t Testi kullanıldı. Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı değişkenleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Allel veya genotip sıklıklarını ve demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson's Ki-kare (χ^2) veya Fisher's exact test kullanıldı. Anlamlılık kriteri olarak $p < 0,05$ kullanıldı.



BULGULAR

Çalışma 1 Aralık 2021 – 31 Ekim 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %53,9'u (n=97) kız ve %46,1'i (n=83) erkek olmak üzere toplam 180 olgu ile yapılmıştır. Olguların 103'ü (%57,2) obez çalışma grubunu, 77'si (%42,8) ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Olguların yaşları 6-18 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $11,20 \pm 2,95$ yıl olarak belirlendi. Normal vücut kitle indeksine (VKİ) (15-85 persentil arası) sahip çocuklar kontrol grubu (K) (Grup 1); VKİ değerleri 95. persentil ve üzerindeki çocuklar obez grubu (O) (Grup 2) oluşturdu. Olguların gruplara göre sayısal dağılımları grup 1 (K) için 77, grup 2 (O) için 103 olarak belirlendi. Her bir grubu oluşturan çocukların yaşlarının ortalama \pm standart sapma (SS) değerleri, normal VKİ'ne sahip çocuklar için $11,16 \pm 3,05$ yıl, obez çocuklar için $11,43 \pm 2,77$ yıl olarak hesaplandı.

Obez çocuk grubunda VKİ $27,27 \pm 5,31$ (ortalama \pm SS) ve kontrol grubunda ise $17,39 \pm 2,33$ (ortalama \pm SS) olarak saptandı. Kontrol grubu ve obez grup arasında istatistiksel fark oldukça anlamlı bulundu ($p \leq 0,001$). Yine kontrol grubu ile obez grubu arasında baş/boyun çevresi oranı, bel/kalça çevresi oranı, DONMA indeksi I ve II, vücut yağ oranı ve BMR (bazal metabolizma hızı) değerleri arasındaki farklar oldukça anlamlı olarak bulundu ($p < 0,01$) (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin indeksler, değerler ve antropometrik özellikler.

Parametreler	Kontrol n=77	Obez n=103	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
VKİ** (kg/m ²)	17,39 \pm 2,33	27,27 \pm 5,31	<0,001*
Baş/boyun çevresi (cm)	1,82 \pm 0,12	1,62 \pm 0,13	<0,001*
Bel/kalça çevresi (cm)	0,83 \pm 0,05	0,89 \pm 0,07	<0,001*
DONMA I***	25,76 \pm 6,35	41,59 \pm 11,31	<0,001*
DONMA II****	5,07 \pm 1,98	14,05 \pm 6,12	<0,001*
HOMA-IR*****	3,29 \pm 3,47	5,76 \pm 5,76	0,001 ¹
SII İndeksi*****	454,10 \pm 209,80	497,41 \pm 212,05	0,177
Yaş	131,51 \pm 36,22	134,51 \pm 35,09	0,577
Vücut yağ oranı (%)	19,37 \pm 4,34	32,72 \pm 6,3	<0,001*
BMR***** (kcal)	1262,53 \pm 255,05	1615,52 \pm 334,86	<0,001*

(* p<0,001, ¹ p<0,01, #p<0,05)

**VKİ: Vücut kitle indeksi

***DONMA I: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-I, [vücut ağırlığı(kg)x100/boy(cm)]

****DONMA II: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-II, [toplam vücut yağ ağırlığı(kg)x100/boy(cm)]

*****HOMA-IR: [Açlık kan şekeri(mg/dl)xAçlık insülin(μIU/ml)/22,5x 0,0555]

*****SII İndeksi: Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi: Platelet sayısıxNötrofil sayısı/Lenfosit sayısı

*****BMR: Bazal metabolizma hızı

Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol	Obez	p
	n=77	n=103	
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Kalsiyum (mg/dl)	9,64 \pm 0,37	9,71 \pm 0,38	0,256
Fosfor (mg/dl)	4,63 \pm 0,51	4,64 \pm 0,62	0,919
Magnezyum (mg/dl)	2,06 \pm 0,12	2,06 \pm 0,13	0,793
Çinko (μ g/dL)	98,96 \pm 24,47	100,01 \pm 28,85	0,813
Serum demir (μ g/dL)	77,33 \pm 30,79	69,67 \pm 30,03	0,096
Serum demir bağlama kapasitesi (μ g/dL)	297,17 \pm 64,63	318,98 \pm 59,08	0,020[#]
Ferritin (ng/ml)	42,99 \pm 27,26	49,97 \pm 26,52	0,087
25-OH Vitamin D (μ g/L)	16,59 \pm 8,21	16,66 \pm 9,35	0,960
Vitamin B 12 (pg/ml)	428,80 \pm 175,57	404,95 \pm 160,56	0,351
Folat (ng/mL)	7,69 \pm 3,07	7,32 \pm 3,19	0,439
İnsulin (IU/mL)	14,25 \pm 13,63	25,06 \pm 23,23	<0,001[*]
Kortizol (μ g/dl)	10,53 \pm 5,00	9,46 \pm 4,94	0,154
sT3 (pg/ml)	4,24 \pm 0,86	4,27 \pm 0,61	0,785
sT4 (ng/dL)	1,26 \pm 0,17	1,24 \pm 0,17	0,398
TSH (mIU/L)	2,33 \pm 1,14	2,57 \pm 1,13	0,174

(* p<0,001, [†] p<0,01, [#] p<0,05)

Obez gruba ait serum demir bağlama kapasitesi değerleri kontrol grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,02) (Tablo 7).

Obez gruba ait insulin değerleri kontrol grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 7).

Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı düzeyleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Kontrol ve obez çocuk gruplarına ilişkin sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı düzeyleri.

Parametreler	Kontrol n=77	Obez n=103	p
	$\bar{X} \mp ss$	$\bar{X} \mp ss$	
SKB (mm Hg)	106,01 \mp 8,45	110,89 \mp 13,35	0,005[†]
DKB (mm Hg)	61,88 \mp 7,06	65,56 \mp 10,25	0,007[†]

(SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, * p<0,001, [†] p<0,01, # p<0,05)

Gruplar sistolik ve diyastolik kan basınçları dikkate alınarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile obez grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu, obez grubunda kontrol grubuna göre sistolik (p=0,005)ve diyastolik (p=0,007) kan basınçlarında artış olduğu belirlendi (Tablo 8).

Olguların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Olguların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol	Obez	p
	n=77	n=103	
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Eritrosit sayısı (10 ⁶ /uL)	4,59 \pm 0,34	4,74 \pm 0,37	0,008[#]
Hemoglobin (g/dL)	13,04 \pm 1,23	13,29 \pm 1,09	0,15
Hematokrit (%)	39,98 \pm 6,31	39,98 \pm 3,15	0,998
MCV (fL)	78,62 \pm 6,86	79,89 \pm 5,33	0,162
MCH (pg)	28,42 \pm 2,34	28,08 \pm 1,92	0,290
MCHC (g/dL)	33,13 \pm 0,77	33,15 \pm 1,20	0,89
RDW (%)	13,97 \pm 1,47	13,95 \pm 1,25	0,926
Lökosit (10 ³ /uL)	6,19 \pm 1,59	6,97 \pm 1,74	0,003[#]
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,23 \pm 1,17	3,73 \pm 1,31	0,009[#]
Lenfosit (10 ³ /uL)	2,35 \pm 0,67	2,51 \pm 0,70	0,128
Monosit (10 ³ /uL)	0,42 \pm 0,16	0,49 \pm 0,14	0,005[#]
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,16 \pm 0,14	0,20 \pm 0,14	0,052
Bazofil (10 ³ /uL)	0,02 \pm 0,01	0,03 \pm 0,019	0,638
Trombosit (10 ³ /uL)	311,44 \pm 78,99	323,54 \pm 71,40	0,286
MPV (fL)	8,30 \pm 0,72	8,36 \pm 0,81	0,568
PDW (%)	13,59 \pm 3,04	13,68 \pm 2,89	0,841

(* p<0,001, ¹ p<0,01, [#] p<0,05)

Obez grubundakilerin eritrosit sayısı ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,008).

Obez grubundakilerin lökosit ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,003).

Obez grubundakilerin nötrofil ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,009$).

Obez grubundakilerin monosit ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,005$).

Gruplara göre olguların hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, lenfosit, eozinofil, bazofil, trombosit, MPV ve PDW ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Olguların biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Olguların biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol n=77	Obez n=103	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	90,94 \pm 7,23	90,97 \pm 6,64	0,977
İnsülin (IU/ml)	14,25 \pm 13,63	25,06 \pm 23,23	<0,001*
HbA1c (%)	7,04 \pm 12,83	5,52 \pm 0,39	0,233
Total kolesterol (mg/dl)	150,06 \pm 30,90	155,07 \pm 29,15	0,330
HDL (mg/dl)	54,44 \pm 12,94	46,07 \pm 10,34	<0,001*
Trigliserid (mg/dl)	81,25 \pm 38,64	115,25 \pm 62,32	<0,001*
LDL (mg/dl)	79,92 \pm 24,89	86,15 \pm 27,32	0,122
AST (IU/L)	22,67 \pm 11,78	22,37 \pm 9,03	0,856
ALT (IU/L)	13,94 \pm 8,91	22,54 \pm 16,43	<0,001*
CRP (mg/L)	1,99 \pm 4,64	4,14 \pm 5,73	0,008 [#]

(* $p<0,001$, [†] $p<0,01$, [#] $p<0,05$)

Obez grubundakilerin insülin, trigliserid ve ALT ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Obez grubundakilerin HDL ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p<0,001$).

Obez grubundakilerin CRP ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,008$).

Gruplara göre olguların açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL ve AST ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Olguların genotip özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Genotip ile ilgili özelliklerin değerlendirilmesi.

Parametreler		Kontrol	Obez	Toplam	<i>p</i>
		n=77	n=103	n=180	
AA	Sıklık	73	97	170	0,563
	Yüzde	%94,8	%94,2	94,4	
AG	Sıklık	4	6	10	
	Yüzde	5,2	%5,8	5,6	
Toplam	Sıklık	77	103	180	
	Yüzde	%100	%100	%100	

Gruplara göre olguların genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,563$).

103 obez grubunun 6’sı (%5,8) heterozigot AG genotipe, 77 kontrol grubunun 4’ü (%5,2) heterozigot AG genotipe sahip olduğu bulundu.

Her iki grupta da homozigot varyant-GG genotipe sahip olgu tespit edilmedi.

LPA rs 10455872 genotiplerinin obez grubu ve kontrol grubu içindeki dağılımı Hardy-Weinberg eşitliği açısından anlamlı bir şekilde farklı değildir ($p=1,00$).

Kontrol ve obez gruplarındaki olguların genotiplerine göre cinsiyet dağılımlarını tanımlayan önemlilik testlerine ilişkin sonuçlar Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Kontrol ve obez grupların genotiplerine göre cinsiyet dağılımlarını tanımlayan önemlilik testlerine ilişkin sonuçlar.

		Grup			<i>p</i>
		Kız	Erkek	Toplam	
Kontrol Grubu	AA	48	25	73	0,134
	AG	1	3	4	
Obez Grubu	AA	45	52	97	0,594
	AG	3	3	6	

Cinsiyet açısından genotip dağılımlarına göre gruplar arasında herhangi anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Obez olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Obez olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Obez AA genotip n=97	Obez AG genotip n=6	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
VKİ** (kg/m ²)	27,41 \pm 5,27	25,01 \pm 5,91	0,285
Baş/boyun çevresi (cm)	1,62 \pm 0,13	1,67 \pm 0,14	0,347
Bel/kalça çevresi (cm)	0,89 \pm 0,07	0,88 \pm 0,08	0,679
DONMA I***	41,77 \pm 11,13	38,64 \pm 14,75	0,513
DONMA II****	14,17 \pm 6,04	12,16 \pm 7,72	0,438
HOMA-IR*****	58,90 \pm 58,97	38,14 \pm 21,50	0,395
SII*****	496,31 \pm 216,18	515,11 \pm 140,12	0,834
Yaş	134,26 \pm 34,78	138,50 \pm 43,20	0,776
Vücut yağ oranı (%)	32,91 \pm 6,14	29,65 \pm 8,51	0,220
BMR***** (kcal)	1617,46 \pm 326,65	1584,16 \pm 487,36	0,814

(* p<0,001, [†] p<0,01, #p<0,05)

**VKİ: Vücut kitle indeksi

***DONMA I: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-I, [vücut ağırlığı(kg)x100/boy(cm)]

****DONMA II: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-II, [toplam vücut yağ ağırlığı(kg)x100/boy(cm)]

*****HOMA-IR: [Açlık kan şekeri(mg/dl)xAçlık insülin(μ IU/ml)/22,5x 0,0555]

*****SII İndeksi: Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi: Platelet sayısıxNötrofil sayısı/Lenfosit sayısı

*****BMR: Bazal metabolizma hızı

Obez olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar olarak karşılaştırıldığında, VKİ, baş/boyun çevresi, bel/kalça çevresi, DONMA I, DONMA II, HOMA-IR, SII indeksi, yaş, vücut yağ oranı ve BMR değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Obez grupta AG genotipine sahip çocukların, ortalama VKİ, bel/kalça çevresi, DONMA I, DONMA II, HOMA-IR, vücut yağ oranı ve BMR değerlerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük değerlere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Obez grupta AG genotipine sahip çocukların, ortalama baş/boyun çevresi, değerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Obez hastaların genotip dağılımına göre biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Obez olguların genotip dağılımına göre biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Obez AA genotip n=97	Obez AG genotip n=6	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	91,02 \pm 6,72	90,16 \pm 5,56	0,761
İnsulin (IU/ml)	25,57 \pm 23,76	16,90 \pm 9,18	0,378
HbA1c (%)	5,54 \pm 0,39	5,28 \pm 0,27	0,116
Total kolesterol (mg/dl)	155,19 \pm 29,27	153,13 \pm 29,72	0,868
HDL (mg/dl)	46,23 \pm 10,57	43,50 \pm 5,35	0,533
Trigliserid (mg/dl)	114,27 \pm 62,45	130,53 \pm 63,77	0,538
LDL (mg/dl)	85,97 \pm 26,69	88,96 \pm 38,84	0,796
AST (IU/L)	22,40 \pm 9,23	22,03 \pm 5,40	0,924
ALT (IU/L)	22,77 \pm 16,86	18,83 \pm 5,91	0,571
CRP (mg/L)	4,25 \pm 5,85	2,31 \pm 2,59	0,425

(* p<0,001, ¹ p<0,01, [#] p<0,05)

Obez grupta AG genotipine sahip çocukların, ortalama açlık kan şekeri, insulin, HbA1c, total kolesterol ve CRP değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük değere sahip

olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur (Tablo 14).

Obez hastaların genotip dağılımına göre mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15: Obez çocuk grubuna ilişkin genotip dağılımına göre mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	Obez AA genotip n=97	Obez AG genotip n=6	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Kalsiyum (mg/dl)	9,71 \pm 0,38	9,58 \pm 0,21	0,432
Fosfor (mg/dl)	4,66 \pm 0,63	4,42 \pm 0,44	0,373
Magnezyum (mg/dl)	2,06 \pm 0,13	2,11 \pm 0,12	0,386
Çinko (μ g/dL)	100,19 \pm 29,43	96,32 \pm 14,83	0,795
Serum demir (μ g/dL)	67,65 \pm 27,92	101,91 \pm 45,55	0,006¹
Serum demir bağlama kapasitesi (μ g/dL)	322,27 \pm 57,61	266,21 \pm 62,47	0,023[#]
Ferritin (ng/ml)	49,31 \pm 26,47	60,43 \pm 27,50	0,322
25-OH Vitamin D (μ g/L)	16,55 \pm 9,35	19,00 \pm 10,31	0,612
Vitamin B 12 (pg/ml)	390,80 \pm 148,10	624,31 \pm 200,54	<0,001*
Folat (ng/mL)	7,27 \pm 3,20	7,98 \pm 3,19	0,603
sT3 (pg/ml)	4,28 \pm 0,62	4,12 \pm 0,55	0,549
sT4 (ng/dL)	1,24 \pm 0,17	1,29 \pm 0,18	0,474
TSH (mIU/L)	2,59 \pm 1,14	2,12 \pm 0,74	0,319
Kortizol (μ g/dl)	9,40 \pm 4,98	10,40 \pm 4,62	0,634

(* p<0,001, ¹ p<0,01, [#] p<0,05)

Obez heterozigot gruba ait serum demir değerleri, obez homozigot normal grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$) (Tablo 15).

Obez heterozigot gruba ait serum demir bağlama kapasitesi değerleri, obez homozigot normal grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0,023$) (Tablo 15).

Obez heterozigot gruba ait vitamin B12 değerleri obez homozigot normal grubundaki değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 15).

Obez grupta AG genotipe sahip çocukların ortalama serum demir, ferritin, D vitamini, folat ve vitamin B12 değerleri, normal genotipe sahip bireylerden daha yüksek saptanmış olup, ortalama serum demir bağlama kapasitesi ise normal genotipe sahip çocuklardan daha düşük gözlenmesi; AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Obez olguların genotip dağılımına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16: Obez olguların genotip dağılımına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Obez AA genotip n=97	Obez AG genotip n=6	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Eritrosit sayısı (10 ⁶ /uL)	4,74 \pm 0,35	4,77 \pm 0,56	0,826
Hemoglobin (g/dL)	13,22 \pm 1,03	14,38 \pm 1,64	0,012[#]
Hematokrit (%)	39,83 \pm 3,01	42,40 \pm 4,59	0,053
MCV (fL)	84,23 \pm 5,12	89,00 \pm 4,24	0,028[#]
MCH (pg)	27,95 \pm 1,90	30,15 \pm 1,08	0,006[†]
MCHC (g/dL)	33,11 \pm 1,21	33,89 \pm 0,66	0,121
RDW (%)	14,01 \pm 1,26	13,05 \pm 0,85	0,069
Lökosit (10 ³ /uL)	6,93 \pm 1,61	7,63 \pm 3,37	0,346
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,69 \pm 1,23	4,45 \pm 2,27	0,170
Lenfosit (10 ³ /uL)	2,51 \pm 0,69	2,50 \pm 0,96	0,970
Monosit (10 ³ /uL)	0,49 \pm 0,14	0,48 \pm 0,19	0,860
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,20 \pm 0,14	0,16 \pm 0,06	0,496
Bazofil (10 ³ /uL)	0,03 \pm 0,02	0,03 \pm 0,01	0,679
Trombosit (10 ³ /uL)	324,90 \pm 71,70	301,50 \pm 68,40	0,439
MPV (fL)	8,38 \pm 0,76	8,10 \pm 1,46	0,406
PDW (%)	13,72 \pm 2,87	13,11 \pm 3,57	0,623

(* p<0,001, † p<0,01, # p<0,05)

Heterozigot genotipe sahip obez grubundakilerin hemoglobin ölçümleri, normal homozigot genotipe sahip obez grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,012).

Heterozigot genotipe sahip obez grubundakilerin MCV değeri, normal homozigot genotipe sahip obez grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,028$).

Heterozigot genotipe sahip obez grubundakilerin MCH ölçümleri, normal homozigot genotipe sahip obez grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,006$).

Genotiplere göre obez olguların eritrosit, hematokrit, MCHC, RDW, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, trombosit, MPV ve PDW değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

Obez grupta AG genotipine sahip olgularına, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Kontrol olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol AA genotip n=73	Kontrol AG genotip n=4	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
VKİ** (kg/m ²)	17,40 \pm 2,36	17,30 \pm 1,98	0,933
Baş/boyun çevresi (cm)	1,83 \pm 0,13	1,80 \pm 0,09	0,742
Bel/kalça çevresi (cm)	0,83 \pm 0,05	0,86 \pm 0,02	0,280
DONMA I***	25,70 \pm 6,39	26,97 \pm 6,42	0,699
DONMA II****	5,12 \pm 2,01	4,03 \pm 1,06	0,288
HOMA-IR*****	32,75 \pm 35,49	37,23 \pm 15,58	0,804
SII*****	456,72 \pm 211,96	406,86 \pm 184,48	0,647
Yaş	131,46 \pm 36,61	132,50 \pm 32,78	0,956
Vücut yağ oranı (%)	19,59 \pm 4,27	15,32 \pm 4,20	0,055
BMR***** (kcal)	1253,21 \pm 251,15	1432,50 \pm 305,82	0,173

(* p<0,001, † p<0,01, # p<0,05)

**VKİ: Vücut kitle indeksi

***DONMA I: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-I, vücut ağırlığı (kg)x100/boy(cm)

****DONMA II: Diagnostic Obesity Nomination Model Assessment Index-II, toplam vücut yağ ağırlığı (kg)x100/boy(cm)

*****HOMA-IR: [Açlık kan şekeri(mg/dl)xAçlık insulün(μIU/ml)/22,5x 0,0555]

*****SII İndeksi: Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi: Platelet sayısıxNötrofil sayısı/Lenfosit sayısı

*****BMR: Bazal metabolizma hızı

Kontrol olguların genotiplerine göre antropometrik ve laboratuvar olarak karşılaştırıldığında, VKİ, baş/boyun çevresi, bel/kalça çevresi, DONMA I, DONMA II, HOMA-IR, SII indeksi, yaş, vücut yağ oranı ve BMR değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 17).

Kontrol grupta AG genotipine sahip bireylerin, ortalama VKİ, DONMA II ve SII indeks değerlerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük değere sahip olması, AG

genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol olguların genotip dağılımlarına göre biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18: Kontrol olguların genotip dağılımlarına göre biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol AA genotip n=73	Kontrol AG genotip n=4	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	90,59 \pm 7,05	97,25 \pm 8,61	0,073
İnsulin (IU/ml)	14,17 \pm 13,93	15,68 \pm 7,01	0,831
HbA1c (%)	7,10 \pm 13,18	5,85 \pm 0,13	0,850
Total kolesterol (mg/dl)	151,02 \pm 31,55	143,47 \pm 15,58	0,638
HDL (mg/dl)	54,22 \pm 13,21	58,50 \pm 5,80	0,524
Trigliserid (mg/dl)	82,72 \pm 39,13	54,90 \pm 10,44	0,163
LDL (mg/dl)	80,25 \pm 25,41	73,99 \pm 12,95	0,628
AST (IU/L)	22,91 \pm 12,04	18,22 \pm 2,39	0,442
ALT (IU/L)	14,08 \pm 9,12	11,50 \pm 3,11	0,576
CRP (mg/L)	2,05 \pm 4,76	0,93 \pm 0,94	0,642

(* p<0,001, ¹ p<0,01, # p<0,05)

Kontrol olguların genotip dağılımlarına göre biyokimyasal ve hormonal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 18).

Kontrol grupta AG genotipine sahip çocukların, ortalama HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL, AST, ALT, CRP değerlerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grupta AG genotipine sahip çocukların, ortalama HDL değerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grubu homozigot normal ve heterozigot AG genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmektedir.

Tablo 19: Kontrol grubu homozigot normal ve heterozigot AG genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin mineral, demir, vitamin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol AA genotip n=73	Kontrol AG genotip n=4	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Kalsiyum (mg/dl)	9,65 \pm 0,36	9,47 \pm 0,43	0,345
Fosfor (mg/dl)	4,62 \pm 0,49	4,95 \pm 0,87	0,217
Magnezyum (mg/dl)	2,06 \pm 0,12	2,06 \pm 0,11	0,927
Çinko (μ g/dL)	100,60 \pm 24,27	73,15 \pm 7,86	0,029[#]
Serum demir (μ g/dL)	78,48 \pm 30,73	56,40 \pm 27,04	0,164
Serum demir bağlama kapasitesi (μ g/dL)	295,84 \pm 64,99	321,50 \pm 60,17	0,443
Ferritin (ng/ml)	43,89 \pm 27,52	26,47 \pm 16,68	0,216
25-OH Vitamin D (μ g/L)	16,87 \pm 8,29	10,52 \pm 1,80	0,193
Vitamin B 12 (pg/ml)	435,21 \pm 175,81	313,50 \pm 143,04	0,179
Folat (ng/mL)	7,68 \pm 3,07	7,82 \pm 3,48	0,932
sT3 (pg/ml)	4,24 \pm 0,88	4,26 \pm 0,32	0,965
sT4 (ng/dL)	1,27 \pm 0,17	1,12 \pm 0,14	0,082
TSH (mIU/L)	2,26 \pm 1,05	3,67 \pm 1,98	0,016[#]
Kortizol (μ g/dL)	10,50 \pm 5,08	11,02 \pm 3,67	0,842

(* p<0,001, ¹ p<0,01, [#] p<0,05)

Heterozigot genotipe sahip kontrol grubundakilerin TSH düzeyleri, normal homozigot genotipe sahip kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,016$).

Heterozigot genotipe sahip kontrol grubundakilerin serum çinko düzeyleri, normal homozigot genotipe sahip kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p=0,029$).



Kontrol olguların genotip dağılımına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir.

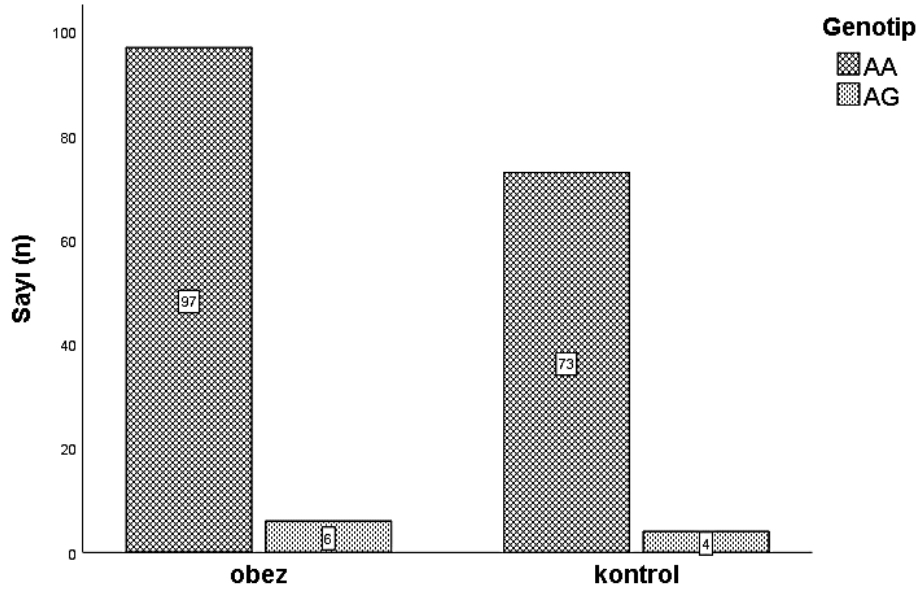
Tablo 20: Kontrol olguların genotip dağılımına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol AA genotip n=73	Kontrol AG genotip n=4	p
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
Eritrosit sayısı (10 ⁶ /uL)	4,58 \pm 0,34	4,81 \pm 0,31	0,194
Hemoglobin (g/dL)	13,04 \pm 1,23	13,00 \pm 1,23	0,946
Hematokrit (%)	40,04 \pm 6,45	38,95 \pm 3,00	0,738
MCV (fL)	85,98 \pm 6,34	81,00 \pm 3,56	0,125
MCH (pg)	28,50 \pm 2,36	26,97 \pm 1,49	0,206
MCHC (g/dL)	33,12 \pm 0,78	33,33 \pm 0,61	0,592
RDW (%)	13,95 \pm 1,49	14,35 \pm 0,88	0,605
Lökosit (10 ³ /uL)	6,26 \pm 1,58	5,07 \pm 1,37	0,148
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,26 \pm 1,16	2,75 \pm 1,28	0,405
Lenfosit (10 ³ /uL)	2,37 \pm 0,68	1,90 \pm 0,25	0,174
Monosit (10 ³ /uL)	0,43 \pm 0,16	0,31 \pm 0,08	0,148
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,16 \pm 0,15	0,08 \pm 0,03	0,257
Bazofil (10 ³ /uL)	0,03 \pm 0,02	0,01 \pm 0,001	0,086
Trombosit (10 ³ /uL)	312,94 \pm 79,38	284,50 \pm 76,58	0,487
MPV (fL)	8,28 \pm 0,72	8,62 \pm 0,67	0,363
PDW (%)	13,49 \pm 3,05	15,40 \pm 2,36	0,225

(* p<0,001, ¹ p<0,01, # p<0,05)

Genotiplere göre kontrol olguların hemogram parametreleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 20).

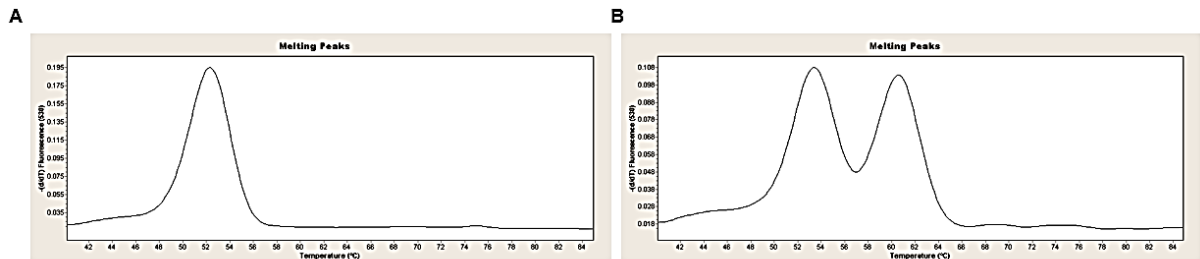
Obez ve kontrol gruplarındaki olguların AA ve AG genotiplerine göre dağılımları Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: Obez ve kontrol gruplarındaki olguların AA ve AG genotiplerine göre dağılımları

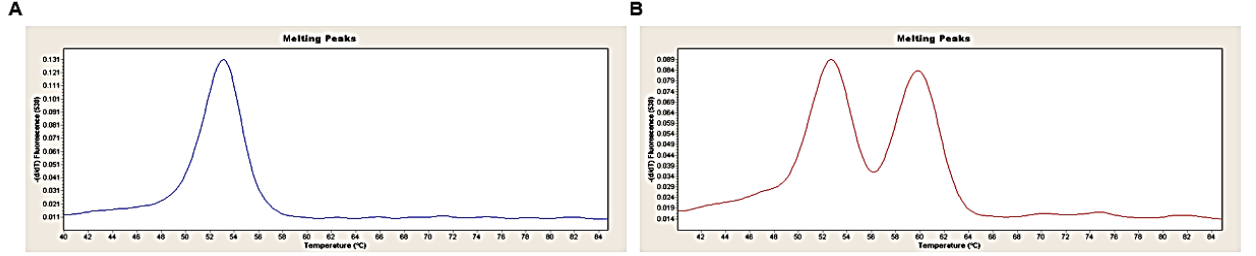
Obez olguların 97’si normal AA genotipine, 6’sı heterozigot AG genotipine sahiptir. Kontrol grubun 73’ü normal AA genotipine, 4’ü heterozigot AG genotipine sahip çocuk grubunu oluşturmaktaydı.

Şekil 9’da kontrol homozigot normal ve heterozigot genotip sonuçları gösterilmektedir.



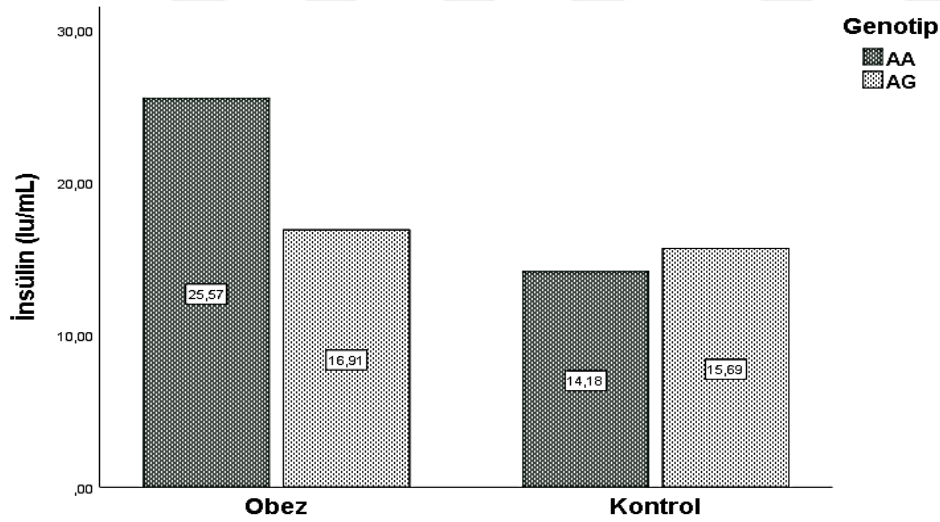
Şekil 9: A. Kontrol için LPA rs10455872 homozigot wild tip (normal) genotip melting curve analizi B. Kontrol için LPA rs10455872 heterozigot genotip melting curve analizi

Şekil 10’da obez homozigot normal ve heterozigot genotip sonuçları gösterilmektedir.



Şekil 10: A. Obez hastalar için LPA rs10455872 homozigot wild tip (normal) genotip melting curve analizi B. Obez hastalar için LPA rs10455872 heterozigot genotip melting curve analizi.

Şekil 11’de obez ve kontrol gruplarına ilişkin genotip dağılımına göre insulin değerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 11: Obez ve kontrol gruplarına ilişkin genotip dağılımına göre insulin değerinin karşılaştırılması.

Obez grubunda AA genotipe sahip çocuklarda ortalama insulin değeri 25,57 iken, AG genotipe sahip çocuklarda ortalama 16,91 olarak bulundu. Kontrol grubunda AA genotipe sahip

çocuklarda ortalama insülin değeri 14,18 iken, AG genotipe sahip çocuklarda ortalama 15,69 olarak bulundu.

Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre insülin değerinin karşılaştırılması Tablo 21’de verilmiştir.

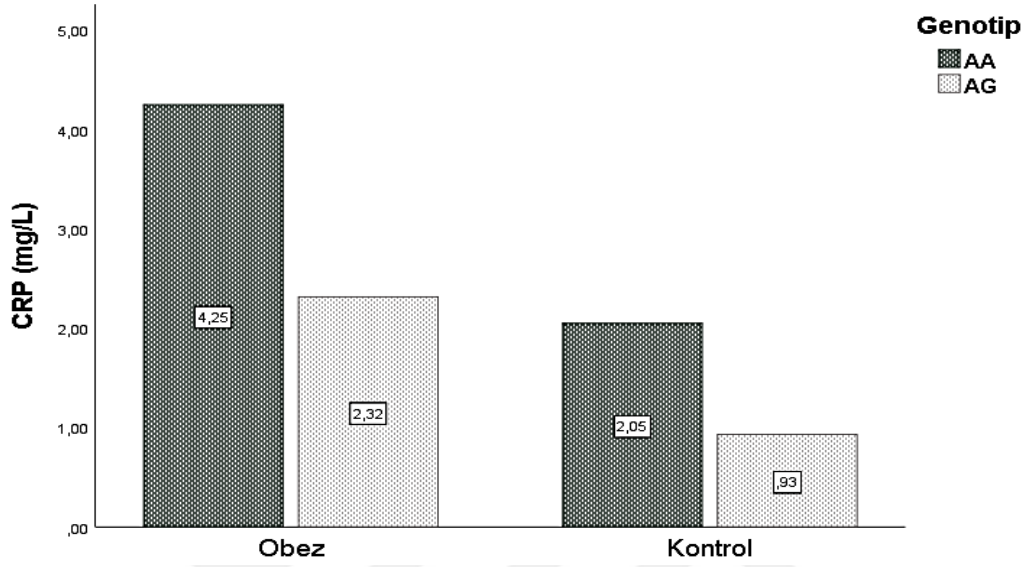
Tablo 21: Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre insülin değerinin karşılaştırılması.

		Grup	<i>p</i>
		İnsülin	
Kontrol Grubu	AA	14,17±13,93	0,831
	AG	15,68±7,01	
Obez Grubu	AA	25,57±23,76	0,378
	AG	16,90±9,18	

(* p<0,001, ¹ p<0,01, # p<0,05)

Kontrol ve obez gruplarında genotip dağılımına göre çocukların insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak obezite için ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilen insülin seviyeleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda AA ve AG genotiplere ait insülin değerleri birbirlerine oldukça yakın olmasına karşılık; obez grupta AG genotipine ait insülin değerlerinin, AA genotipine ait insülin değerlerine göre istatistiksel farklılık olmamasına rağmen oldukça düşük seviyelerde saptanması, obez grup için AG genotipinin iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Şekil 12’de obez ve kontrol gruplarına ilişkin genotip dağılımına göre C-reaktif protein değerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 12: Obez ve kontrol gruplarına ilişkin genotip dağılımına göre C-reaktif protein değerinin karşılaştırılması.

Obez grubunda AA genotipe sahip çocuklarda ortalama C-reaktif protein değeri 4,25 iken, AG genotipe sahip çocuklarda ortalama 2,32 olarak bulundu. Kontrol grubunda AA genotipe sahip çocuklarda ortalama C-reaktif protein değeri 2,05 iken, AG genotipe sahip çocuklarda ortalama 0,93 olarak bulundu.

Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre C-reaktif protein ilişkileri Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22: Kontrol ve obez normal homozigot ve heterozigot genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin C-reaktif protein ilişkileri.

		Grup	<i>p</i>
		C-Reaktif Protein	
Kontrol Grubu	AA	2,05±4,76	0,642
	AG	0,93±0,94	
Obez Grubu	AA	4,25±5,85	0,425
	AG	2,31±2,59	

(* p<0,001, [†] p<0,01, # p<0,05)

Kontrol ve obez gruplarında heterozigot AG genotipe sahip olan çocukların C- reaktif protein değerleri, normal olanlardan daha düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak kronik bir enflamasyon olarak kabul edilen obezite için risk faktörü olarak değerlendirilebilen CRP seviyeleri göz önüne alındığında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen, gerek kontrol gerekse obez gruplardaki AG genotipine sahip çocukların CRP düzeylerinin, AG genotipe sahip çocuklara göre hemne hemen yarı yarıya daha düşük olması, AG genotipinin iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre metabolik sendrom indeksi ilişkileri Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23: Kontrol ve obez normal homozigot ve heterozigot genotipe sahip çocuk gruplarına ilişkin metabolik sendrom indeksi ilişkileri.

		Grup	<i>p</i>
		Metabolik Sendrom İndeksi**	
Kontrol Grubu	AA	29,78 ± 38,74	0,471
	AG	15,63 ± 7,62	
Obez Grubu	AA	106,05 ± 211,31	0,608
	AG	61,37 ± 44,93	

(* p<0,001, [†] p<0,01, # p<0,05)

**Metabolik Sendrom İndeksi= [(İnsulin/Açlık kan şekeri)/(Yüksek yoğunluklu lipoprotein/Trigliserid)]

Kontrol ve obez gruplarında heterozigot AG genotipe sahip olan çocukların metabolik sendrom indeksi değerleri, normal olanlardan daha düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Metabolik sendrom indeksi açısından değerlendirildiğinde; kontrol ve obez gruplarında AG genotipe sahip çocukların AA genotipine sahip çocuklara göre ortalama değerlerin belirgin düzeyde daha düşük olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grubu ve obez gruplarındaki olguların AA ve AG genotiplerine göre vücut yağ oranının (%) ilişkilerinin değerlendirilmesi Tablo 24'te görülmektedir.

Tablo 24: Kontrol grubu ve obez gruplarındaki çocukların normal homozigot ve heterozigot genotip özelliklerine göre vücut yağ oranı (%) ilişkilerinin değerlendirilmesi.

		Grup	<i>p</i>
		Vücut Yağ Oranı %	
Kontrol Grubu	AA	19,59 ± 4,27	0,055
	AG	15,32 ± 4,20	
Obez Grubu	AA	32,91 ± 6,14	0,220
	AG	29,65 ± 8,51	

(* p<0,001, [†] p<0,01, # p<0,05)

Kontrol grubu ve obez grupta heterozigot AG genotipe sahip olan çocukların vücut yağ oranı değerleri, normal homozigot genotip olanlardan daha düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,055) (p=0,220). Gerek kontrol grubu, gerekse obez gruplardaki AG olgulara ait vücut yağ oranlarının, istatistiksel bir farklılık saptanmamasına rağmen, AA olgulardaki vücut yağ oranlarına göre daha düşük saptanması, AG genotipinin iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre metabolik sendrom indeksi ve vücut yağ oranı ilişkileri Tablo 25’te verilmiştir.

Tablo 25: Kontrol grubu ve obez çocuk gruplarına ilişkin genotiplere göre metabolik sendrom indeksi ve vücut yağ oranı ilişkileri.

	Metabolik Sendrom İndeksi – Vücut Yağ Oranı		<i>p</i>
	Korelasyon katsayısı - <i>r</i>		
Kontrol Grubu	AA	0,166	<i>0,163</i>
	AG	-0,163	<i>0,837</i>
Obez Grubu	AA	0,227	<i>0,028[#]</i>
	AG	0,269	0,606

(* $p < 0,001$, ¹ $p < 0,01$, [#] $p < 0,05$)

Metabolik Sendrom İndeksi= [(İnsulin/Açlık kan şekeri)/(Yüksek yoğunluklu lipoprotein/Trigliserid)]

Kontrol grubu ve obez heterozigot genotipe sahip çocuk gruplarında, metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ve korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 25).

Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında normal homozigot genotipe sahip olan obez çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p = 0,028$). Obez normal homozigot genotipe sahip çocuklarda vücut yağ oranı arttıkça metabolik sendrom indeksinin arttığı saptandı.

Metabolik sendrom indeksi ve vücut yağ oranı açısından değerlendirildiğinde; obez grupta AA genotip açısından normalde beklenen istatistiksel farklılığın ($p = 0,028$); AG genotipinde gözlenmemesi ($p = 0,606$), AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine rutin kontrol ve kilo alımı şikayeti ile başvuran 6 - 18 yaş arası 180 olgu dahil edildi. Vücut kitle indeksine göre, kontrol (VKİ 15-85 persentil arası) ve obez (95 ve üzerindeki persentil) olarak hastalar iki gruba ayrıldı ve her olgu hematolojik, biyokimyasal, TANİTA ölçümleri ve lipoprotein a rs10455872 gen polimorfizmi açısından değerlendirildi. Çalışmada ana amaç tek gen nükleotit polimorfizmi olarak bilinen lipoprotein a rs10455872 gen polimorfizminin çocukluk çağı obezitesi gelişimindeki rolünü her iki grubu karşılaştırarak araştırmaktır.

Obezite, günlük enerji alımının günlük enerji harcamasını aştığı, uzun dönemde enerji dengesizliklerinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Enerji dengesi, metabolizma hızı, iştah, diyet ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere birçok faktör tarafından düzenlenebilmektedir. Son birkaç yıldaki obezite artışının nedeni aşırı gıda alımı ve fiziksel aktiviteyi engelleyen çevresel değişikliklere atfedilmiştir. Çocuklarda obeziteye neden olan faktörler genetik özelliklerden etkilenebilmektedir (67).

Çocukluk çağı obezitesi, günümüzde giderek artan ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde, 2-5 yaş arasında %12,7, 6-11 yaş arasında %20,7, 12-19 yaş arasında ise %22,2 obezite sıklığı ile karşılaşılmaktadır (68). Ülkemizde ise, Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesince yürütülen “Türkiye

Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre ise 0-5 yaş arasında obezite sıklığı %8,5 (erkek %10,1, kız %6,8), 6-18 yaş arasında %8,2 (erkek %9,1, kız %7,3) olarak bulunmuştur (69).

Günlük pratikte vücut yağ yüzdesinin değerlendirilmesi direkt olarak yapılamadığından, antropometrik ölçümlerle vücut yağı tahmin edilerek obezite tanısı konmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, vücut yağ yüzdesinin değerlendirilmesinde VKİ kullanılan basit yöntemlerden biri olduğu bilinmektedir (2). Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (2). Vücut kitle indeksinin 95. persentil üzerinde olması çocuklarda obezite olarak kabul edilmektedir.

Özellikle obez çocuklarda, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara daha fazla oranlarda rastlanılmaktadır.

Lipoprotein (a) (Lp(a)), 6. kromozomda bulunan, apolipoprotein B100 molekülü ve bir glikoprotein olan apolipoprotein a (apo (a)) içeren, LDL benzeri bir komplekstir ve nadir olarak cinsiyet, yaş, yaşam tarzı ve gıda alımından etkilenir (70).

Albers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Lp(a)'nın apolipoprotein B'li tüm bireylerde mevcut olduğu ve apolipoprotein B'nin Lp (a) lipoproteininin plazma taşınması için gerekli olduğu tespit edilmiştir (71). Lipoprotein (a) konsantrasyonları sürekli değişkenlik gösterir ve bu nedenle nicel veya metrik bir karakter olarak düşünülmelidir (71). İnsanlarda Lp(a) lipoproteininin bulunmadığı tek durum nadir görülen bir genetik hastalık olan abetalipoproteinemidir (71).

Apo(a), insan genomundaki en polimorfik genlerden biridir (72). rs10455872 yaygın olarak incelenen yaygın LPA tek nükleotit polimorfizmidir (SNP) ve beyaz ırkta Lp(a) seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkilidir (73). Lp(a) seviyeleri, LPA gen lokusundaki polimorfizmlerin neden olduğu tüm varyasyonların % 50'sinden fazlası ile oldukça kalıtsaldır (74, 75). Artmış Lp (a) seviyeleri, özellikle koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (60, 70, 76-78). Lp(a)'nın aterosklerotik süreci hızlandırma mekanizması henüz bilinmemektedir (79). Ek olarak, diyabette Lp(a) seviyelerinde farklılıklar görülmüştür (80, 81). Yüksek Lp(a) seviyeleri obezitenin bir özelliği olmamasına rağmen, çalışmalar Lp(a) seviyelerinin insülin direnci ve insülin seviyeleri ile ters ilişkili olduğunu bulmuştur (82, 83). Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, obez bireylerde diyet kaynaklı kilo kaybından sonra Lp(a) seviyelerinde %27'lik bir artış bildirilmiştir (84). Literatürde yer alan bazı çalışmalarda genetik faktörlerin, tek gen bozukluklarının obezite üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir (85). Kromozom 2, 5,

6, 10, 11, 19 ve 20 de yer alan en az 7 gen obezite ile ilişkilendirilmiş ve bazı lokusların çocukluk yaşı grubunda obezite veya morbid obeziteyle daha spesifik olduğu bildirilmiştir (86). Kromozom 15q11–q13 de genetik hasar sonucu nadir görülen kompleks genetik hastalıklardan biri olan Prader Willi sendromunun en önemli semptomlarından biri obezitedir (87,88). Bu durumun, hipotalamik tokluk merkezlerindeki anormallik, büyüme hormonu eksikliği, gıda alımında yer alan farklı hormonların fonksiyonel bozuklukları ve gastrointestinal sistem hareketlerinde yavaşlama sonucu oluştuğu düşünülmektedir (88).

Prader Willi, Bardet Biedl sendromu gibi sendromik özelliklere sahip hastalarda erken yaşlarda başlayan obezite genetik olarak tarama testleri ile değerlendirilebilmektedir (24). Sendromik özellikleri olmayan çocuklarda ise genetik taramalar rutinin parçası olarak yapılmamaktadır (89).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, FTO, MC4R, TMEM18, TNNT3K, SEC16B, GNPDA2, POMC genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin, obezite riski açısından güçlü ilişkisi olduğu bulunmuştur (90).

Obezite çocukluk yaş grubunda polikliniklere başvuru sıklığından biri olmasına rağmen etiyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetik polimorfizmlerin obezite gelişmesinde etkisi olabileceği güncel tartışma konusudur.

Çocukluk dönemden erişkin döneme geçişte, vücut yapısının yağ kütlesi ile birlikte izlenmesi gerektiğini bildiren çalışmalar yayımlanmıştır (91, 92).

Erişkin dönemde görülen obezitenin, çocukluk dönemi obezitesi ile ilişkili olmadığına dair çalışmalar olsa da, obez çocukların ileriki dönemde obez yetişkin bireyler olarak hayatlarına devam ettiklerine dair birçok kanıt bulunmaktadır (91, 93-95). 2001 yılında Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez çocukların, erişkin dönemde obezite riskinin iki katı kadar daha riskli olduğu gösterilmiştir (92).

Genetik faktörlerin, vücut ağırlığı ve adipozitedeki bireysel farklılıklarda önemli rol oynadığı da bildirilmiştir (96).

Bergin ve arkadaşlarının, 14.763 ikiz ve akrabaları ile yaptığı çalışmada, genetik etkinin VKİ dalgalanma varyansından sorumlu olduğunu göstermiştir. Erkeklerde yaklaşık %34, kadınlarda ise yaklaşık %43 olarak genetik etki, VKİ dalgalanma varyansından sorumlu olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada VKİ'nin genetik faktörlerden etkilendiği gösterilmiş ve çevresel faktör değişikliğinin VKİ dalgalanma sonucunu etkileyebileceği bildirilmiştir (97).

Portekiz'in güneyinde yaşayan toplam 966 ergen fazla kilolu ve obez hastadan oluşan bir çalışmada olgularda, prehipertansiyon, hipertansiyon ve restriktif solunum sıkıntısı prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (98).

Birçok populusyonda çocukluk döneminde erken başlangıçlı tip 2 diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Çocukluk ağı obezitesi bu durumun güçlü bir risk faktörüdür. Obeziteye yönelik erken teşhis ve müdahale ile tip 2 diyabetin uzun dönem sonuçlarının önüne geçebilecektir (99).

Fazla kilolu çocuklar erişkinlik döneminde de fazla kilolu kalma eğilimindedir Ergenlik döneminde görülen obezitenin yaklaşık %70'i erişkin obezitesine neden olmaktadır (100).

Toplam 1452, 10-12 yaş arası Yunan ocuklarında yapılan bir çalışmada özellikle okul kaynaklı stresin çocukların ağırlık durumunda önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir (101).

Tip 2 diyabet ve obezite, kalp yetmezliği de dahil olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Hiperinsulinemi ve azalmış kardiyak rezerv dismetabolik durumların ayırt edici özellikleridir. Bununla birlikte, hiperinsulineminin miyokardiyal fonksiyon üzerindeki doğrudan etkileri tam olarak anlaşılamamıştır (102).

Modifiye edilemeyen kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ailede KVH yks, genetik yer alırken, modifiye edilebilen risk faktörleri ise sigara, alkol, fiziksel hareketsizlik, yetersiz beslenme, hipertansiyon (HT), tip 2 diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve obezite gibi nedenlerden oluşmaktadır. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, toplum giderek sedanter yaşam tarzına doğru eğilim göstermiştir. Bu durum, kardiyovasküler riski artıran obezite, tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların artmasına neden olmuştur (103).

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks, çok faktörlü bir hastalıktır. Aşırı enerji alımının ve azalan enerji harcanmasının kilo alımına yol aması basit ve sade bir neden olmasına karşın, son on yılda yapılan araştırmalarda iştah düzenlenmesinin ve enerji homeostazının özellikle gastrointestinal sistemden salgılanan hormonlara bağlı olduğu gösterilmiştir (104).

Koroner ateroskleroz kronik enflamasyon sonucu oluşan bir hastalıktır. Koroner arter kalsiyumu, genel koroner arter plak yükünün tahmininde ve koroner arter hastalık olayları ve mortalitesinde bağımsız bir öngörü sağlamaktadır. Koroner arter kalsiyum (KAK) düzeyi ve yüksek hassasiyetli CRP lmleri koroner plak yk riskinin değerlendirilmesinde rol oynamaktadır. Koroner ateroskleroz ve sistemik enflamasyon ile ilişki koroner olaylar ve

mortalite riskleri, koroner arter kalsiyum ve yüksek hassasiyetli CRP ile öngörülebilmektedir. Koroner risk tahmini ve ayırımında KAK düzeyi baskın rol oynarken, düşük KAK düzeyine sahip bireylerde özellikle yüksek hassasiyetli CRP rol oynamaktadır (105).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan immünosupresif ve antienflamatuar bir ilaç olan metotreksatın Lp(a) düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (106).

Obezitenin bireyler ve toplum üzerinde sağlık, psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçları da ortaya çıkmaktadır (107).

Yılmaz ve ark. yaptığı, apolipoprotein E gen polimorfizmi ve plazma lipid seviyelerinin obez ve sağlıklı çocuklar arasında karşılaştırıldığı çalışmada, obez ve sağlıklı çocuklarda apo E polimorfizmi, allel ve fenotip dağılımları benzer olarak bulunmuştur (108).

Çalışmamızda Lipoprotein a rs10455872 gen polimorfizmi dağılımları, obez çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Lipoprotein (a) rs10455872 gen polimorfizminin çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili olmadığını saptadık. Bu araştırmadaki örnek sayısının az olması çalışmanın sınırlayıcı faktörü olduğundan dolayı, daha büyük vaka-kontrol gruplarında yapılacak çalışmalar ile bu veriler doğrulanmalıdır. Obez ve kontrol gruplarında homozigot varyant-GG genotipe sahip olgu tespit edilmedi. Çocukluk çağı obezitesi açısından değerlendirildiğinde lipoprotein (a) rs10455872 gen polimorfizmi toplumda gözlenen dağılımla, beklenen dağılım eşit oranda saptandı.

Baş/boyun oranı, DONMA indeksi I ve II indeksleri obezite değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm yöntemleridir. DONMA II indeksi, DONMA I indeksine göre daha değerli bir obezite indeksidir (109). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde obez çocuklarda DONMA I ve II değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak normal gruba göre yüksek bulunmuştur.

Düşük dereceli enflamasyonla ilişkili olan obezitede enflamasyonun belirteci olarak SII indeksi de kullanılmaktadır (110). Bizim çalışmamızda, obez ve sağlıklı kontroller arasında SII indeksi arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen, obez bireylerin ortalama değerleri kontrol grubundan daha yüksektir. Bu da obezitenin enflamasyon ile ilişkisini göstermektedir.

Obezitenin ciddiyetini değerlendirmede kullanılan başlıca biyokimyasal belirteçler olan, insulin, AKŞ, HDL ve trigliseridi de içinde barındıran metabolik sendrom indeksi, morbid obez çocuklarda metabolik sendrom varlığı ayırımında kullanılabilir (111).

Obez grupta AG genotipine sahip olguların, ortalama VKİ, bel/kalça çevresi, DONMA I, DONMA II, HOMA, vücut yağ oranı, BMR, açlık kan şekeri, insulin, HbA1c, total kolesterol, metabolik sendrom indeksi ve CRP değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Obez grupta AG genotipine sahip olguların, ortalama baş/boyun çevresi, serum demir, ferritin, D vitamini, folat, vitamin B12, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grupta AG genotipine sahip olguların, VKİ, baş/boyun çevresi, DONMA II, SII indeksi, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL, AST, ALT, CRP, metabolik sendrom indeks değerlerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Kontrol grupta AG genotipine sahip olguların, HDL değerinin normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek değere sahip olması, AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında normal homozigot genotipe sahip olan obez çocuklar arasında anlamlı fark bulundu. Obez normal homozigot genotipe sahip çocuklarda vücut yağ oranı arttıkça metabolik sendrom indeksinin arttığı saptandı. Metabolik sendrom indeksi ve vücut yağ oranı açısından değerlendirildiğinde; obez grupta AA genotip açısından normalde beklenen istatistiksel farklılığın ($p=0,028$); AG genotipinde gözlenmemesi ($p=0,606$), AG genotipine sahip olmanın obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Detaylı ve geniş literatür taraması sonucunda, çocukluk çağı obezitesi etiyolojisine yönelik lipoprotein (a) rs10455872 gen polimorfiziminin daha önce çalışılmadığı tespit edilmiştir. Araştırmamız, AG genotipine sahip polimorfizmi bulunan olguların obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği ve normal homozigot obez çocuklarda metabolik sendrom indeksinin vücut yağ oranı arttıkça yükseldiği, ancak heterozigot AG obez çocuklarda metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasındaki aynı ilişkinin gözlenmediği, sonuçlarını bildiren ilk özgün çalışmadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda, lipoprotein (a) rs10455872 gen polimorfizmi dağılımını obez ve sağlıklı çocuklarda benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda, obez hastaların vücut kitle indeksi, bel/kalça çevresi oranı, DONMA indeksi I ve II, vücut yağ oranı ve BMR (bazal metabolizma hızı) değerleri sağlıklı normal grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Obez grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Eritrosit, lökosit, nötrofil, monosit, insülin, trigliserid, ALT, CRP değerleri obez hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, lenfosit, eozinofil, bazofil, trombosit, MPV, PDW, açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL ve AST düzeylerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı.

HDL ölçümleri, obez hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük saptandı.

Cinsiyet açısından genotip dağılımlarına göre gruplar arasında fark bulunmadı.

Obez grupta AG genotipine sahip çocukların, VKİ, bel/kalça çevresi, DONMA I, DONMA II, HOMA, vücut yağ oranı, BMR, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, total kolesterol, CRP ve serum demir bağlama kapasitesi ve metabolik sendrom indeks değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük saptandı.

Obez grupta AG genotipine sahip çocukların, ortalama baş/boyun çevresi, serum demir, ferritin, D vitamini, folat, vitamin B12, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV ve MCH değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek saptandı.

Kontrol grupta AG genotipine sahip çocukların VKİ, DONMA II, SII indeks, vücut yağ oranı, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL, AST, ALT, CRP ve metabolik sendrom indeks değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük bulundu.

Kontrol grupta AG genotipe sahip çocukların HDL düzeyleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek bulundu.

Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında normal homozigot genotipe sahip olan obez çocuklar arasında anlamlı fark bulundu. Obez normal homozigot genotipe sahip çocuklarda vücut yağ oranı arttıkça metabolik sendrom indeksinin arttığı saptandı.

Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında heterozigot AG genotipe sahip olan obez çocuklar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Elde edilen tüm sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde AG genotipine sahip olmanın çocukluk çağı obezitesinde iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği sonucunu ortaya çıkartmıştır.

ÖZET

Çocukluk çağı obezitesi, günümüzde giderek artan ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, obez çocuklarda, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara daha fazla oranlarda rastlanılmaktadır. Vücut ağırlığı üzerinde genetik, davranışsal, metabolik ve hormonal etkiler rol oynamaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin ve polimorfizmlerin rolü artmış olup, birçok hastalığın risk faktörleri açısından değerlendirilmekte ve ileriye yönelik tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Obezite çocukluk yaş grubunda polikliniklere başvuru sıklığından biri olmasına rağmen etiolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetik polimorfizmlerin obeziteye yatkınlıkta rol oynayabileceği güncel tartışma konusudur. Bu bağlamda, çocuklarda obezitenin erken tanı ve önlenmesi açısından genetik faktörlerin ve polimorfizmlerin etkisinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada amacımız obezite gelişiminde rolünün olabileceği düşünülen Lipoprotein (a) lokusundaki rs10455872 gen polimorfizmi ile çocukluk çağı obezitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya, herhangi bir akut veya kronik hastalığı olmayan 6-18 yaş arası 103 gönüllü obez ve 77 gönüllü sağlıklı çocuk dahil edildi. Prospektif olarak yapılan çalışma, gönüllülük esasına göre gerçekleştirildi. Çalışma esnasında, detaylı anamnez alınmasını takiben ayrıntılı fizik muayane yapıldı. Geleneksel ve yeni yöntemler kullanılarak katılımcıların antropometrik ölçümleri gerçekleştirildi. Hastaların, antropometrik ölçümleri, laboratuvar tetkikleri ve TANİTA ölçümleri kaydedildi. Obez hastalar ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 2 ayrı grup oluşturuldu. Lipoprotein (a) rs10455872 gen polimorfizmi dağılımı obez ve sağlıklı çocuklarda benzer bulunmuştur ($p=0,563$). Çalışmamızda obez grupta AG genotipine sahip çocukların, VKİ, bel/kalça çevresi, DONMA I, DONMA II, HOMA, vücut yağ oranı, BMR, açlık kan şekeri, insulin, HbA1c, total kolesterol, CRP, serum demir bağlama kapasitesi ve metabolik sendrom indeks değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük saptandı. Obez grupta AG genotipine sahip bireylerin, baş/boyun çevresi, serum demir, ferritin, D vitamini, folat, vitamin B12, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH ve MCHC değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek saptandı. Kontrol grupta AG genotipine sahip çocukların VKİ, DONMA II, SII indeks, vücut yağ oranı, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL, AST, ALT, CRP ve metabolik sendrom indeks değerleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha düşük bulundu. Kontrol grupta AG genotipe sahip bireylerin HDL düzeyleri normal genotipe sahip çocuklara göre daha yüksek bulundu. Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında normal homozigot genotipe sahip olan obez çocuklar arasında anlamlı fark bulundu. Normal

homozigot genotipe sahip obez çocuklarda vücut yağ oranı arttıkça metabolik sendrom indeksinin arttığı saptandı. Metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasında heterozigot AG genotipe sahip olan obez çocuklar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu çalışma, AG genotipinin çocuklarda obezite açısından iyi risk faktörü olarak rol aldığı düşüncesini güçlendirmektedir. Detaylı ve geniş literatür taraması sonucunda, çocukluk çağı obezitesi etiyojisine yönelik lipoprotein (a) rs10455872 gen polimorfiziminin daha önce çalışılmadığı tespit edilmiştir. Araştırmamız, AG genotipine sahip polimorfizmi bulunan olguların obezitede iyi risk faktörü olarak değerlendirilebileceği ve normal homozigot obez çocuklarda metabolik sendrom indeksinin vücut yağ oranı arttıkça yükseldiği, ancak heterozigot AG obez çocuklarda metabolik sendrom indeksi ile vücut yağ oranı arasındaki aynı ilişkinin gözlenmediği, sonuçlarını bildiren ilk özgün çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk Çağı, Obezite, Lipoprotein A, Polimorfizm

INVESTIGATION OF THE ROLE OF LIPOPROTEIN A rs10455872 GENE POLYMOPHISM IN THE DEVELOPMENT OF CHILDHOOD OBESITY

SUMMARY

Childhood obesity emerges as a serious health problem that is increasing day by day. Especially in obese children, diabetes, cancer and cardiovascular diseases are found at higher rates. Genetic, behavioral, metabolic and hormonal effects play a role on body weight. Nowadays, the role of genetic factors and polymorphisms has increased in the studies, many diseases are evaluated in terms of risk factors and prospective treatment approaches are developed. Although obesity is one of the most common causes of admission to outpatient clinics in childhood, its etiology is not yet known. It is a current debate that genetic polymorphisms may play a role in susceptibility of obesity. In this context, it is important to evaluate the effects of genetic factors and polymorphisms in terms of early diagnosis and prevention of obesity in children. Our aim in this study is to evaluate the relationship between rs10455872 gene polymorphism in the Lipoprotein (a) locus, which is thought to have a role in the development of childhood obesity. Aged between 6-18 years of 103 obese volunteers and 77 healthy volunteers without any acute or chronic disease were included in the study. Our study has carried out on a voluntary basis and prospective way. During the study, a detailed physical examination was performed after taking a detailed anamnesis. Anthropometric measurements of the participants were carried out using traditional and new methods. Anthropometric measurements, laboratory tests and TANITA measurements of the patients were recorded. Two different groups were created as obese patients and healthy control group. The distribution of lipoprotein (a) rs10455872 gene polymorphism was similar in obese and healthy children ($p=0.563$). In our study, children with AG genotype in the obese group had lower BMI, waist/hip circumference, DONMA I, DONMA II, HOMA, body fat ratio, BMR, fasting blood glucose, insulin, HbA1c, total cholesterol, CRP, serum iron binding capacity and metabolic syndrome index values than the children with normal genotype. In the obese group, head/neck circumference, serum iron, ferritin, vitamin D, folate, vitamin B12, erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH and MCHC values were found to be higher than those of the children with the normal genotype. In the control group, children with AG genotype had lower BMI, DONMA II, SII index, body fat rate, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, LDL, AST, ALT, CRP and metabolic syndrome index values compared to children with normal

genotype. In the control group, HDL levels of children with AG genotype were found to be higher than children with normal genotype. A significant difference was found between the metabolic syndrome index and body fat ratio among obese children with normal homozygous genotype. It was determined that the metabolic syndrome index increased as the body fat ratio increased in obese children with normal homozygous genotype. There was not any significant differences between metabolic syndrome index and body fat ratio in between obese children who has heterozygous AG genotype. This study strengthens the idea that children with the AG genotype plays a role as a good risk factor for obesity. As a result of a detailed and extensive literature review, it was determined that the lipoprotein (a) rs10455872 gene polymorphism for the etiology of childhood obesity has not been studied before. Our study is the first original study to report the results of the fact that cases with polymorphism with AG genotype can be considered as a good risk factor for obesity and the metabolic syndrome index in normal homozygous obese children increases as the body fat ratio increases, but the same relationship between metabolic syndrome index and body fat ratio is not observed in heterozygous AG obese children.

Key words: Childhood, Obesity, Lipoprotein A, Polymorphism

KAYNAKLAR

1. Consultation, W. H. O. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization technical report series, 894, 1-253.
2. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991 Mar;65(2):105-14. doi: 10.1079/bjn19910073. PMID: 2043597.
3. Kandemir N. Obezitenin Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21:500-506.
4. Günöz H. Şişmanlık. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F. *Pediatri* 5.baskı: Nobel Tıp Kitabevi;2020:247-253.
5. World Health Organization, Obesity and Overweight Fact Sheet June 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim Tarihi: 22.09.2022.
6. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Aug;24(8):959-67. doi: 10.1038/sj.ijo.0801264. PMID: 10951533.
7. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007;29:49-61. doi: 10.1093/epirev/mxm004. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17566051.
8. WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf> Erişim tarihi: 22.09.2022
9. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Oct;16(10):2323-30. doi: 10.1038/oby.2008.351. Epub 2008 Jul 24. PMID: 18719634.
10. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet.* 2009 Jul;10(7):431-42. doi: 10.1038/nrg2594. PMID: 19506576.
11. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther.* 2020 Dec;24(6):653-663. doi: 10.1007/s40291-020-00496-1. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33006084; PMCID: PMC7680380.

12. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1226-43. doi: 10.1016/j.clnu.2004.06.004. PMID: 15380917.
13. Lai CL, Lu HK, Huang AC, Chu LP, Chuang HY, Hsieh KC. Bioimpedance analysis combined with sagittal abdominal diameter for abdominal subcutaneous fat measurement. *Front Nutr.* 2022 Aug 10;9:952929. doi: 10.3389/fnut.2022.952929. PMID: 36034888; PMCID: PMC9399717.
14. Shaikh, M. G., Crabtree, N. J., Shaw, N. J., & Kirk, J. M. (2007). Body fat estimation using bioelectrical impedance. *Hormone research*, 68(1), 8–10. <https://doi.org/10.1159/000098481>.
15. Kurtoglu, S., Mazicioglu, M. M., Ozturk, A., Hatipoglu, N., Cicek, B., & Ustunbas, H. B. (2010). Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *European journal of pediatrics*, 169(11), 1329–1335. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1225-4>.
16. Alikāşifođlu A. Obezitenin Tanımı ve Prevalansı. *Katkı Pediatr. Derg.*, no. 21, pp. 475–81, 2000.
17. Lane JT, Mack-Shipman LR, Anderson JC, Moore TE, Erickson JM, Ford TC et al. Comparison of CT and dual-energy DEXA using a modified trunk compartment in the measurement of abdominal fat. *Endocrine.* 2005 Aug;27(3):295-9. doi: 10.1385/ENDO:27:3:295. PMID: 16230787.
18. Akıncı A. Çocuklarda obezite ve metabolik sendrom. in *Temel Çocuk Endokrinolojisi*, 2013, pp. 547–596.
19. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism.* 1995 Dec;44(12):1617-25. doi: 10.1016/0026-0495(95)90084-5. PMID: 8786733.
20. Hatipoglu, N., Mazicioglu, M. M., Poyrazoglu, S., Borlu, A., Horoz, D., & Kurtoglu, S. (2013). Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *European journal of pediatrics*, 172(1), 59–69. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1822-5>
21. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002 Apr;75(4):683-8. doi:

- 10.1093/ajcn/75.4.683. PMID: 11916754.
22. Maffeis, C., Pietrobelli, A., Grezzani, A., Provera, S., & Tatò, L. (2001). Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obesity research*, 9(3), 179–187. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.19>
 23. Després J. P. (2006). Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Journal of endocrinological investigation*, 29(3 Suppl), 77–82.
 24. O'Neill, S., & O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>.
 25. Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*, 17(9), 961–969. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.9.961>
 26. Bailey KV, Ferro-Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):673-80. PMID: 8846494; PMCID: PMC2486816.
 27. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7244), 1240–1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
 28. Gray DS, Bray GA, Bauer M, Kaplan K, Gemayel N, Wood R et al. Skinfold thickness measurements in obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1990 Apr;51(4):571-7. doi: 10.1093/ajcn/51.4.571. PMID: 2321565.
 29. Asgari E, Askari M, Bellissimo N, Azadbakht L. Association between Ultraprocessed Food Intake and Overweight, Obesity, and Malnutrition among Children in Tehran, Iran. *Int J Clin Pract*. 2022 Aug 24;2022:8310260. doi: 10.1155/2022/8310260. PMID: 36081808; PMCID: PMC9433238
 30. Petkar R, Wright N. Pharmacological management of obese child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Jun;98(3):108-12. doi: 10.1136/archdischild-2011-301127. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23475386.
 31. White J. R., Jr (2014). A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*, 27(2), 82–86. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.82>

32. Boland CL, Harris JB, Harris KB. Pharmacological Management of Obesity in Pediatric Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(2):220-232. doi:10.1177/1060028014557859
33. Tu J, Wang Y, Jin L, Huang W. Bile acids, gut microbiota and metabolic surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 22;13:929530. doi: 10.3389/fendo.2022.929530. PMID: 36072923; PMCID: PMC9441571.
34. Al M, Taskin HE. Weight Loss, Type 2 Diabetes, and Nutrition in 355 Patients with Obesity Undergoing Sleeve Gastrectomy with Transit Bipartition: Two-Year Outcomes. *Obes Facts*. 2022 Sep 7. doi: 10.1159/000526718. Epub ahead of print. PMID: 36070685.
35. Ning P, Jiang X, Yang J, Zhang J, Yang F, Cao H. Mitophagy: A potential therapeutic target for insulin resistance. *Front Physiol*. 2022 Aug 23;13:957968. doi: 10.3389/fphys.2022.957968. PMID: 36082218; PMCID: PMC9445132.
36. Greves Grow HM, Cook AJ, Arterburn DE, Saelens BE, Drewnowski A, Lozano P. Child obesity associated with social disadvantage of children's neighborhoods. *Soc Sci Med*. 2010 Aug;71(3):584-591. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.04.018. Epub 2010 May 12. PMID: 20541306; PMCID: PMC2928553.
37. Phu, T., & Doom, J. R. (2022). Associations between cumulative risk, childhood sleep duration, and body mass index across childhood. *BMC pediatrics*, 22(1), 529. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03587-6>
38. Li L, Zhang S, Huang Y, Chen K. Sleep duration and obesity in children: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Paediatr Child Health*. 2017 Apr;53(4):378-385. doi: 10.1111/jpc.13434. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28073179.
39. Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jun;14(6):331-344. doi: 10.1038/s41574-018-0002-8. PMID: 29654249.
40. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):635-46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016. PMID: 11033593.
41. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med*. 2003 Nov;25(4):290-5. doi: 10.1016/s0749-3797(03)00218-6. PMID: 14580629.

42. Al-Hazzaa HM, Abahussain NA, Al-Sobayel HI, Qahwaji DM, Musaiger AO. Lifestyle factors associated with overweight and obesity among Saudi adolescents. *BMC public health*, 2012; 12, 354. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-354>
43. Croezen S, Visscher TL, Ter Bogt NC, Veling ML, Haveman-Nies A. Skipping breakfast, alcohol consumption and physical inactivity as risk factors for overweight and obesity in adolescents: results of the E-MOVO project. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Mar;63(3):405-12. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602950. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18043703.
44. Kemper HC, Post GB, Twisk JW, van Mechelen W. Lifestyle and obesity in adolescence and young adulthood: results from the Amsterdam Growth And Health Longitudinal Study (AGAHLs). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Apr;23 Suppl 3:S34-40. doi: 10.1038/sj.ijo.0800881. PMID: 10368000.
45. Bray G, Bouchard C, James WPT. *Handbook of Obesity: Clinical Applications*, 2nd edn. Marcel Dekker: New York, 1998.
46. Kennelly, PJ, Botham, K, McGuinness O, Rodwell VW, Weil, PA. *Harper's illustrated biochemistry*. 32th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2022.
47. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013 Jan;273(1):6-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x. Epub 2012 Nov 12. PMID: 22998429.
48. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:17-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003. PMID: 35606073; PMCID: PMC7613587.
49. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science*. 1989 Nov 17;246(4932):904-10. doi: 10.1126/science.2530631. PMID: 2530631.
50. McCormick SP. Lipoprotein(a): biology and clinical importance. *Clin Biochem Rev*. 2004 Feb;25(1):69-80. PMID: 18516206; PMCID: PMC1853362.
51. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013 Jan;273(1):6-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x. Epub 2012 Nov 12. PMID: 22998429.
52. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:17-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003. PMID: 35606073; PMCID: PMC7613587.

53. McCormick SP. Lipoprotein(a): biology and clinical importance. *Clin Biochem Rev.* 2004 Feb;25(1):69-80. PMID: 18516206; PMCID: PMC1853362.
54. Berg K. A New serum type in man- the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-82. doi: 10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x. PMID: 14064818.
55. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998 Dec 17;82(12A):57U-66U; discussion 86U. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00954-0. PMID: 9915664.
56. Berg K, Dahlén G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet.* 1974;6(3):230-5. doi: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb00657.x. PMID: 4372011.
57. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000 Sep 5;102(10):1082-5. doi: 10.1161/01.cir.102.10.1082. PMID: 10973834.
58. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):598-608. doi: 10.1001/archinte.168.6.598. Erratum in: *Arch Intern Med.* 2008 May 26;168(10):1089. Erratum in: *Arch Intern Med.* 2008 May 26;168(10):1096. PMID: 18362252.
59. Berg K, Mohr J. Genetics of the Lp System. *Acta Genet Stat Med.* 1963;13:349-60. doi: 10.1159/000151818. PMID: 14106010.
60. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(23):2844-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20965889; PMCID: PMC3295201.
61. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 11;63(5):470-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161338.
62. Pechlivanis S, Mahabadi AA, Hoffmann P, Nöthen MM, Broecker-Preuss M, Erbel R et al. Association between lipoprotein(a) (Lp(a)) levels and Lp(a) genetic variants with coronary artery calcification. *BMC Med Genet.* 2020 Mar 27;21(1):62. doi: 10.1186/s12881-020-01003-3. PMID: 32220223; PMCID: PMC7099786.
63. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Mar 19;61(11):1146-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.023. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375930.

64. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC et al. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009 Dec 24;361(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604. PMID: 20032323.
65. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009 Jun 10;301(22):2331-9. doi: 10.1001/jama.2009.801. PMID: 19509380.
66. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 9;74(1):54-66. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.524. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2385. PMID: 31272552.
67. Canoy D, Bundred P. Obesity in children. *BMJ Clin Evid.* 2011 Apr 4;2011:0325. PMID: 21463538; PMCID: PMC3217765.
68. <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>
69. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>
70. Chang X, Bian N, Ding X, Li J, An Y, Wang J, Liu J, Wang G. Study on the relationship between hormone and Lp(a) in Chinese overweight/obese patients. *BMC Endocr Disord.* 2022 May 16;22(1):131. doi: 10.1186/s12902-022-01021-7. PMID: 35578222; PMCID: PMC9109374.
71. Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR. Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Res.* 1977 May;18(3):331-8. PMID: 405443
72. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet.* 1993 Jul;2(7):933-40. doi: 10.1093/hmg/2.7.933. PMID: 8395942.
73. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, Tsimikas S. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017 Jan 17;135(3):251-263. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27831500; PMCID: PMC5241172.
74. Brown WV, Moriarty PM, Remaley AT, & Tsimikas S. (2016). JCL Roundtable: Should we treat elevations in Lp (a)?. *Journal of clinical lipidology*, 10(2), 215-224.
75. Zekavat SM, Ruotsalainen S, Handsaker RE, Alver M, Bloom J, Poterba T et al. NHLBI TOPMed Lipids Working Group. Deep coverage whole genome sequences and plasma lipoprotein(a) in individuals of European and African ancestries. *Nat Commun.* 2018 Jul 4;9(1):2606. doi: 10.1038/s41467-018-04668-w. Erratum in: *Nat Commun.* 2018 Aug

- 23;9(1):3493. Erratum in: *Nat Commun.* 2020 Apr 1;11(1):1715. PMID: 29973585; PMCID: PMC6031652.
76. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 16;71(2):177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014. PMID: 29325642; PMCID: PMC5868960.
77. Schnitzler JG, Hoogeveen RM, Ali L, Prange KHM, Waissi F, van Weeghel M, Bachmann JC et al. Atherogenic Lipoprotein(a) Increases Vascular Glycolysis, Thereby Facilitating Inflammation and Leukocyte Extravasation. *Circ Res.* 2020 May 8;126(10):1346-1359. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316206. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32160811; PMCID: PMC7208285.
78. Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Apr 10;50(7):1169-81. doi: 10.1515/cclm-2011-0636. PMID: 22850050.
79. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992 Jul;90(1):52-60. doi: 10.1172/JCI115855. PMID: 1386087; PMCID: PMC443062.
80. Saeed A, Sun W, Agarwala A, Virani SS, Nambi V, Coresh J et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis.* 2019 Mar;282:52-56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.022. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30685442; PMCID: PMC6699162.
81. Koschinsky ML, Marcovina SM. The relationship between lipoprotein(a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2003 Jun;40(2):65-76. doi: 10.1007/s005920300007. PMID: 12861403.
82. Marzano L, Colussi G, Del Torre M, Sechi LA, Catena C. Relationships of plasma lipoprotein(a) levels with insulin resistance in hypertensive patients. *Metabolism.* 2014 Nov;63(11):1439-46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.007. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25212579.

83. Rainwater DL, Haffner SM. Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Aug;18(8):1335-41. doi: 10.1161/01.atv.18.8.1335. PMID: 9714142.
84. Berk KA, Yahya R, Verhoeven AJM, Touw J, Leijten FP, van Rossum EF et al. Effect of diet-induced weight loss on lipoprotein(a) levels in obese individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017 Jun;60(6):989-997. doi: 10.1007/s00125-017-4246-y. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386638; PMCID: PMC5423997.
85. Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:301-310. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00022-1. PMID: 34238466.
86. Clément K. Genetics of human obesity. *C R Biol.* 2006 Aug;329(8):608-22; discussion 653-5. doi: 10.1016/j.crv.2005.10.009. Epub 2006 May 15. PMID: 16860279.
87. Basak S, Basak A. Proteins and Proteases of Prader-Willi Syndrome: A Comprehensive Review and Perspectives. *Biosci Rep.* 2022 May 27:BSR20220610. doi: 10.1042/BSR20220610. Epub ahead of print. PMID: 35621394.
88. Erhardt É, Molnár D. Prader-Willi Syndrome: Possibilities of Weight Gain Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2022 May 6;14(9):1950. doi: 10.3390/nu14091950. PMID: 35565916; PMCID: PMC9103725.
89. Roberts KJ, Ariza AJ, Selvaraj K, Quadri M, Mangarelli C, Neault S et al. Testing for rare genetic causes of obesity: findings and experiences from a pediatric weight management program. *Int J Obes (Lond).* 2022 May 13:1–9. doi: 10.1038/s41366-022-01139-7. Epub ahead of print. PMID: 35562395; PMCID: PMC9105591.
90. Ponasenko A, Sinitsky M, Minina V, Vesnina A, Khutornaya M, Prosekov A et al. Immune Response and Lipid Metabolism Gene Polymorphisms Are Associated with the Risk of Obesity in Middle-Aged and Elderly Patients. *J Pers Med.* 2022 Feb 8;12(2):238. doi: 10.3390/jpm12020238. PMID: 35207726; PMCID: PMC8879873.
91. Liang Y, Hou D, Zhao X, Wang L, Hu Y, Liu J et al. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes. *Endocrine.* 2015 Sep;50(1):87-92. doi: 10.1007/s12020-015-0560-7. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25754912.
92. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ.* 2001 Dec 1;323(7324):1280-4. doi: 10.1136/bmj.323.7324.1280. PMID: 11731390; PMCID: PMC60301.
93. Starc G, Strel J. Tracking excess weight and obesity from childhood to young adulthood: a 12-year prospective cohort study in Slovenia. *Public Health Nutr.* 2011 Jan;14(1):49-55. doi: 10.1017/S1368980010000741. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20392312.

94. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2008 Sep;9(5):474-88. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18331423.
95. Wright CM, Emmett PM, Ness AR, Reilly JJ, Sherriff A. Tracking of obesity and body fatness through mid-childhood. *Arch Dis Child*. 2010 Aug;95(8):612-7. doi: 10.1136/adc.2009.164491. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20522467.
96. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*. 1997 Jul;27(4):325-51. doi: 10.1023/a:1025635913927. PMID: 9519560.
97. Bergin JE, Neale MC, Eaves LJ, Martin NG, Heath AC, Maes HH. Genetic and environmental transmission of body mass index fluctuation. *Behav Genet*. 2012 Nov;42(6):867-74. doi: 10.1007/s10519-012-9567-5. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23011216; PMCID: PMC3474545.
98. Minghelli B, Oliveira R, Nunes C. Association of obesity with chronic disease and musculoskeletal factors. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015 Aug;61(4):347-54. doi: 10.1590/1806-9282.61.04.347. PMID: 26466217.
99. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2000 Mar;136(3):365-9. doi: 10.1067/mpd.2000.103504. PMID: 10700694.
100. Nicklas TA, Baranowski T, Cullen KW, Berenson G. Eating patterns, dietary quality and obesity. *J Am Coll Nutr*. 2001 Dec;20(6):599-608. doi: 10.1080/07315724.2001.10719064. PMID: 11771675.
101. Kanellopoulou A, Vassou C, Kornilaki EN, Notara V, Antonogeorgos G, Rojas-Gil AP et al. The Association between Stress and Children's Weight Status: A School-Based, Epidemiological Study. *Children (Basel)*. 2022 Jul 17;9(7):1066. doi: 10.3390/children9071066. PMID: 35884050; PMCID: PMC9316103.)
102. Tadinada SM, Grzesik WJ, Kutschke W, Weiss RM, Abel ED. Acute effects of euglycemic-hyperinsulinemia on myocardial contractility in male mice. *Physiol Rep*. 2022 Sep;10(17):e15388. doi: 10.14814/phy2.15388. PMID: 36073057; PMCID: PMC9453172.
103. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko AV et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment.

Front Cardiovasc Med. 2022 Aug 22;9:959285. doi: 10.3389/fcvm.2022.959285. PMID: 36072873; PMCID: PMC9441708.

104. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeira RE, Scheimann A, Skelton J, Suskind D et al. NASPGHAN Obesity Task Force. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jan;56(1):99-109. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826d3c62. PMID: 23282941; PMCID: PMC3977479.
105. Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schmermund A, Dragano N, Stang A et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 29;57(13):1455-64. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.043. PMID: 21435514.
106. Hjeltnes G, Hollan I, Førre O, Wiik A, Lyberg T, Mikkelsen K et al. Serum levels of lipoprotein(a) and E-selectin are reduced in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or methotrexate in combination with TNF- α -inhibitor. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 May-Jun;31(3):415-21. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23465067.
107. Jacob JJ, Isaac R. Behavioral therapy for management of obesity. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Jan;16(1):28-32. doi: 10.4103/2230-8210.91180. PMID: 22276250; PMCID: PMC3263194.
108. Yılmaz E, Bora E, Cankaya T, Ügenalp A, Bozkaya OG, Çoker M ve ark. obez ve dislipidemik Türk çocuklarında apolipoprotein e gen polimorfizmi ve plazma lipid seviyelerinin karşılaştırılması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012, 26(1): 27-35.
109. Donma O, Donma MM, Demirkol M, Aydın M, Gokkus T, Nalbantoglu B ve ark. Laboratory indices in late childhood obesity. The importance of DONMA indices. *International Journal of Medical and Health Sciences*, 2006, 10(5), 299-305.
110. Donma MM, & Donma O. (2018). Evaluation of systemic immune-inflammation index in obese children. *International Journal of Medical and Health Sciences*, 12(9), 362-365.
111. Donma, M. M., & Donma, O. (2023). A new index for the differential diagnosis of morbid obese children with and without metabolic syndrome. *World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Medical and Health Sciences*, vol:17, No:2.

EKLER

EK.1 Etik Kurul Onayı



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Çocukluk çağı obezitesi gelişiminde Lipoprotein A rs10455872 gen polimorfizminin rolünün araştırılması		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Mustafa Metin Donma / TNKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	30.11.2021		
	Araştırma Protokol Numarası	2021.182.06.12		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input checked="" type="checkbox"/>	Araştırmacı <input type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	19083,30 ₺		
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen 12.11.2021 tarihli değişiklik başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına , toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naila Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: