

T.C.  
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**5-15 YAŞ GRUBU OBEZ ÇOCUKLARDA  
GHRELİN GEN Leu72Met POLİMORFİZMİ VE  
KAN GHRELİN DÜZEYLERİNİN METABOLİK SENDROM  
ÖLÇÜTLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Sibel KARKAÇ**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Fatma DEMİREL**

**ZONGULDAK**

**2008**

T.C.  
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**5-15 YAŞ GRUBU OBEZ ÇOCUKLARDA  
GHRELİN GEN Leu72Met POLİMORFİZMİ VE  
KAN GHRELİN DÜZEYLERİNİN METABOLİK SENDROM  
ÖLÇÜTLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Sibel KARKAÇ**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Fatma DEMİREL**

**ZONGULDAK**

**2008**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

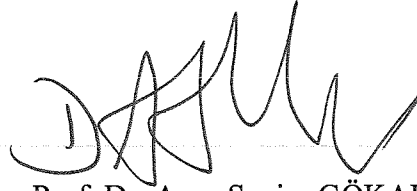
**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : 5-15 Yaş Grubu Obez Çocuklarda Ghrelin Gen Leu72Met Polimorfizmi ve Kan Ghrelin Düzeylerinin Metabolik Sendrom Ölçütleri İle İlişkisi

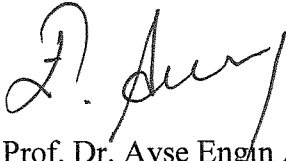
**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Sibel KARKAÇ

**Tez Savunma Tarihi:** 17/10/2008

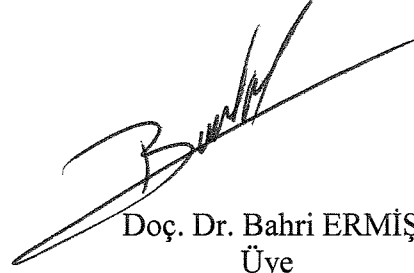
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Fatma DEMİREL



Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖKALP  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Ayşe Engin ARISOY  
Üye



Doç. Dr. Bahri ERMİŞ  
Üye

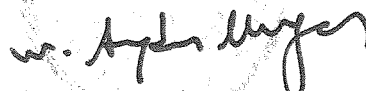


Doç. Dr. Fatma DEMİREL  
Üye



Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN  
Üye

UYGUNDUR  
17/10/2008



Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN  
Dekan

## ÖNSÖZ

Öncelikle tıp fakültesi eğitimim ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen tüm değerli büyüklerime şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam esnasında büyük emeği ve desteği olan, tanımakla onurlandığım Tez Danışmanım hocam Sayın Doç. Dr. Fatma Demirel'e;

Birlikte çalışma olanağı bulduğum yetişmemde büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım; Doç. Dr. Bahri Ermiş ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem Pişkin'e;

Çocuk Hastalıkları Kliniğinde birlikte çalışmaktan zevk aldığım başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere, bölüm hemşirelerine ve yardımcı sağlık personeline;

Tez çalışmam sırasında laboratuvar desteği sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Görkem Mungan'a, Yrd. Doç. Dr. Murat Can'a, Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ahmet Dursun'a, her iki anabilim dalındaki araştırma görevlilerine ve laboratuvar çalışanlarına;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu ve öğretim üyesi Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Dahili Bilimler başkanı Prof. Dr. Z. Nur Banolu'na;

Tez çalışmamda kullanılacak kütleri temin ederek finansal destek sağlayan Merck-Serono ilaç firmasına,

Ömrüm boyunca sabır ve desteklerini esirgemeyen, zor anlarımda hep yanımda olan sevgili anneme, babama, biricik kardeşim Batuhan'ıma ve Ebru'ma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sibel KARKAÇ

## ÖZET

**Karkac S. 5-15 yaş grubu obez çocuklarda ghrelin gen leu72met polimorfizmi ve kan ghrelin düzeylerinin metabolik sendrom ölçütleri ile ilişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, 2008.** Metabolik sendrom obezitenin bir komplikasyonudur. Santral obezite, hiperinsülinizm, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü ile karakterizedir. Görülme sıklığı çocukluk çağında artan obezite ile beraber artmaktadır. Ghrelin geni; obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için kabul edilebilir bir aday genidir. Biz bu çalışmada, obez Türk çocuklarında ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi ile kan ghrelin düzeyleri ve metabolik sendrom ölçütlerinin ilişkisini araştırmayı planladık. Çalışmamızda yaş ve cinsiyetleri uyumlu 89 obez, 96 normal kilolu çocuk yer aldı. Obez çocuklarda serum ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada antropometrik özellikler, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, lipid düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Obez çocuklarda iri doğum anlamlı yüksek bulundu. Obez çocuklardan %24.7'sinde metabolik sendrom saptandı. Metabolik Sendromlu çocuklarda diğer obez çocuklara göre VKİ, bel çevresi, kan basınçları, HOMA-IR, trigliserid düzeyleri anlamlı yüksek, HDL kolesterol düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Her iki grup arasında ghrelin düzeyleri ve ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak; İri doğum ağırlığı ile doğan ve anne babası obez olan çocukların obez olma riski daha yüksektir. Obez çocuklarda ghrelin düzeyleri düşüktür. Her dört obez çocuktan biri metabolik sendromludur. Ancak Türk çocuklarında ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi ile metabolik sendrom, ghrelin düzeyleri ve erken obezite gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Gruplar arasında ghrelin gen alel sıklığı açısından da fark saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, çocukluk çağı, metabolik sendrom, ghrelin, ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi

## ABSTRACT

**Karkac S. Association between polymorphism in the ghrelin gene Leu72Met gene and blood ghrelin levels by using metabolic syndrome parameters in 5-15 years old obese children. Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Zonguldak 2008.** The metabolic syndrome which is complication of the obesity, characterised by central obesity, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and low HDL levels increases among children. The prevalence of it rises with the increasing prevalence of the childhood obesity. The ghrelin gene is an acceptable candidate gene for obesity, metabolic syndrome and T2DM. In this study we aimed to investigate association between polymorphism in the ghrelin gene Leu72Met gene and blood ghrelin levels by using metabolic syndrome parameters in 5-15 years old obese Turkish children. 89 obese children and 96 normal-weight children were enrolled into the study. Serum ghrelin levels were significantly lower in obese children than control group. There was a significant difference between the groups by the antropometric parameters, glucose, insulin, HOMA-IR, lipid levels, systolic and diastolic blood pressure. Obesity prevalence of children born LGA was found statistically significant high. The prevalence of the metabolic syndrome in obese children was found as % 24.7. BMI, waist circumference, blood pressures, HOMA-IR, triglycerid values of the obese children with metabolic syndrome were significantly higher, HDL values were significantly lower than the obese children without metabolic syndrome. No association was noticed between serum ghrelin levels and ghrelin gene Leu72Met polymorphism. In conclusion, The obesity risk is higher with children born LGA and both father's and mother's obesity. Serum ghrelin levels were lower in obese children. One of the every four obese children has metabolic syndrome. But we did not find an association between ghrelin gene Leu72Met polymorphism and metabolic syndrome, ghrelin levels, risk of early onset obesity in obese Turkish children. There was no significant difference between the groups by frequency of ghrelin gene alleles.

**Key Words:** Obesity, childhood, metabolic syndrome, ghreline, ghreline gene Leu72Met polimorphisim

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	ii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
TABLO DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Obezite .....	2
2.2. Obezitede Prevalans ve Epidemiyoloji .....	2
2.3. Obezitenin Tanımlanması .....	3
2.4. Obezitenin Patofizyolojisi .....	4
2.4.1. Afferent sistem .....	7
2.4.2. Merkezi sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon ünitesi .....	10
2.4.3. Efferent sistem.....	10
2.4.4. Enerji ve besin dengesi .....	11
2.5. Obezitenin Etyolojisi .....	12
2.5.1. Genetik faktörler.....	12
2.5.2. Endokrin faktörler.....	13
2.5.3. Nörolojik faktörler.....	13
2.5.4. İlaçlar .....	14
2.5.5. Çevresel faktörler .....	14
2.5.6. Psikososyal faktörler.....	14
2.5.7. Yaşam şekli ve beslenme .....	15
2.5.8. Psikolojik faktörler .....	15
2.6. Obezitenin Komplikasyonları.....	16
2.6.1. Diyabet.....	16
2.6.2. Metabolik sendrom .....	16

2.6.3. Hiperandrojenizm .....	22
2.6.4. Kardiyovasküler hastalıklar .....	22
2.6.5. Hipertansiyon .....	23
2.6.6. Astım ve diğer solunum problemleri .....	23
2.6.7. Uyku bozuklukları .....	23
2.6.8. Karaciğer yağlanması ve safra kesesi hastalıkları .....	23
2.6.9. Ortopedik bozukluklar .....	23
2.6.10. Dermatolojik sorunlar .....	24
2.6.11. Nörolojik sorunlar .....	24
2.6.12. Psikolojik ve sosyal sorunlar .....	24
2.6.13. İmmün sistem bozuklukları ve infeksiyonlar .....	24
2.7. Korunma .....	24
2.7.1. Sağlık denetimi .....	25
2.7.2. Destek .....	25
2.8. Tedavi .....	26
2.8.1. Diyet ve egzersiz .....	26
2.8.2. İlaç tedavisi .....	26
2.8.3. Cerrahi .....	27
2.9. Obezite ve Ghrelin .....	27
2.9.1. Ghrelin .....	27
2.9.2. Ghrelinin fizyolojik fonksiyonları .....	28
2.10. Ghrelin Gen Polimorfizmi ve Obezite .....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	37
3.1. Çalışma Grupları .....	37
3.2. Metabolik Sendromun Tanımlanması .....	38
3.3. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü .....	39
3.4. İnsülin Direnci .....	39
3.5. Serum Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin Ölçümü .....	39
3.6. Serum HDL Düzeylerinin Ölçümü .....	39
3.7. Serum LDL Düzeylerinin Ölçümü .....	39
3.8. Serum Trigliserit Düzeylerinin Ölçümü .....	40
3.9. Serum Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü .....	40

3.10. Plazma Ghrelin Düzeyi Ölçümü.....	40
3.11. Ghrelin Gen Leu72Met Polimorfizmi.....	40
3.11.1. Periferik kandan DNA elde edilmesi .....	40
3.11.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilgili gen bölgesinin amplifikasyonu .....	41
3.12. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam.....	42
3.13. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR .....	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	77
EK 1: Etik Kurul Onayı .....	77

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adreno Kortikotropik Hormon
<b>AGRP</b>	: Aguti Related Protein
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ARC</b>	: Arkuat Nükleus
<b>ARYA</b>	: Atherosclerosis Risk İnYoung Adults
<b>ATP</b>	: Erişkin Tedavi Paneli
<b>CART</b>	: Kokain ve Amfetamin Regulated Transcript
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CRF</b>	: Kortikotrop Salgılatıcı Faktör
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri
<b>DMN</b>	: Dorso Medial Nükleus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>GHRH</b>	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
<b>GLP-1</b>	: Glukogon-like peptid
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HOMA</b>	: Homeostasis Model Assesment
<b>IR</b>	: İnsülün Direnci
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LGA</b>	: Large for Gestational Age
<b>LH</b>	: Lüteinize Edici Hormon
<b>LHA</b>	: Lateral Hipotalamik Alan
<b>MC4</b>	: Melanokortin-4
<b>MCH</b>	: Melanin Konsantre Edici Faktör
<b>MS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>MSH</b>	: Melanin Situmule Edici Hormon
<b>NCEP</b>	: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
<b>NHANES</b>	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi

<b>OXM</b>	: Oksintomodulin
<b>PCOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>POMC</b>	: Proopiomelanokortin
<b>PP</b>	: Pankreatik Polipeptid
<b>PVN</b>	: Paraventriküler Nükleus
<b>PYY</b>	: Peptid YY
<b>PYY3-36</b>	: Peptid YY3-36
<b>RA</b>	: Rölatif Ağırlık
<b>SGA</b>	: Small for Gestational Age
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabet
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Faktör
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>VMN</b>	: Ventromedial Nükleus
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
1: Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri.....	19
2: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (Adult Treatment Panel [ATP] III ) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı.....	21
3: NCEP ve WHO Önerilerine göre metabolik sendrom ölçüleri. ....	21
4: Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş, cins dağılımı ve antropometrik özellikleri.....	43
5: Anne, baba obezitesi açısından gruplar arası farklılıklar. ....	44
6: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların kan basıncı değerleri. ....	45
7: Gruplar arasında açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri arasındaki farklılıklar. ....	45
8: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların lipid profili.....	46
9: Metabolik Sendrom ve erken obezite arasındaki ilişki. ....	47
10: Metabolik Sendrom ve LGA arasındaki ilişki.....	47
11: Metabolik sendrom pozitif ve metabolik sendrom negatif olgular arasında antropometrik ölçümlerde saptanan farklılıklar.....	48
12: Metabolik sendrom pozitif ve metabolik sendrom negatif olgular arasında laboratuvar verilerinde saptanan farklılıklar .....	49
13: Hasta ve kontrol grubunda ghrelin gen polimorfizminin dağılımı.....	49
14: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ghrelin gen alel sıklığı.....	50
15: VKİ, bel çevresi, sistolik/diyastolik kan basıncı ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon.....	51

## ŞEKİL DİZİNİ

<b><u>Şekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
1: Vücut ağırlığının kontrolü.....	6
2: İştahın düzenlenmesinde rol alan barsak hormonları ve üretim yerleri.....	9
3: İştah kontrolünün şematik gösterimi. ....	111
4: İnsan ghrelin geninden aktif peptid oluşumu.....	36
5: Ghrelin gen agoroz jel görüntüleme cihazı ile elde edilen fotoğrafı. ....	42

## 1. GİRİŞ

Obezite, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Kalori alımı ve kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşan aşırı yağ depolanması şeklinde de tanımlanabilir (2). Sıklığı 1970'li yıllardan bu yana yaklaşık 3 kat artmış (3,4) ve bugün dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyerek pandemi haline gelmiştir (5). Metabolik sendrom obezitenin en önemli komplikasyonlarından biridir. İlk kez Reaven tarafından erişkinlerde tanımlanarak insülin direnci, lipid bozuklukları ve kan basıncı yüksekliği ile tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (6). Sıklığı obezite sıklığı ile beraber giderek artmaktadır (7). Metabolik sendromda görülen metabolik dengesizliği açıklayacak altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Büyük oranda kabul gören hipotez; sosyal, çevresel ve genetik faktörlerle değişen obezite ve insülin direnci arasındaki karmaşık etkileşimdir (8). Ghrelin geni obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için kabul edilebilir bir aday genidir. Bazı çalışmalarda ghrelin genindeki Arg51Gln, Leu72Met, ve Gln90Leu bölgelerinde meydana gelen mutasyonların obezite ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Bunlar içinde de Leu72Met polimorfizminin çocuklarda obezite ve glukoz bağımlı insülin salgılanmasını düzenlemekle ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır (9-11). Aynı zamanda ghrelin gen Leu72Met polimorfizminin insülin direncine ve özellikle pozitif aile öyküsü olanlarda erken gelişen obeziteye neden olduğu düşünülmektedir (11-15).

Ülkemizde çocuklarda ghrelin geninde Leu72Met polimorfizminin obezite ile ilişkisi bilinmemektedir ve bu polimorfizmin çocukluk çağı obezitesinde insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri ile bağlantısı araştırılması gereken bir durumdur.

Bu çalışmanın amacı, obez Türk çocuklarında ghrelin geninde Leu72Met polimorfizmi ile kan ghrelin düzeyleri ve metabolik sendrom ölçütlerinin ilişkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

Latince de çok yeme anlamına gelen obezite dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyen pandemi haline gelmiştir (5,16). Sıklığı günümüzde erişkinler yanında çocuklarda da her toplumda giderek artmaktadır. Obezite genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu vücuttaki yağ dokusunun yağsız vücut kütlesine oranının artması ile ortaya çıkmaktadır. Genellikle alınan enerji harcanandan fazladır ve kronik bir enerji dengesizliği söz konusudur (16).

### 2.2. Obezitede Prevalans ve Epidemiyoloji

Obezitenin 1970'li yıllardan bu yana görülme sıklığının yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmektedir (3,4). 250 milyondan fazla kişi ya da dünya nüfusunun yaklaşık %7'si obezdır. Bunun 2-3 katı kadarı da aşırı kiloludur. Amerika'da 1976-1980 yılları arasında ve daha yakın geçmiş olarak 1999-2000 yılları arasında yapılan ikinci beslenme ve sağlık taramalarında (NHANES) 6-11 yaş arasındaki aşırı kilolu çocukların sayısı iki katına, 12-17 yaş arasındakiler ise 3 katına çıkmıştır. Amerikadaki 15 yaşındaki tüm çocukların yaklaşık %14-15'i obez olarak sınıflandırılabilir (3). Ulusal farklılıklar obezitenin görülme sıklığındaki oranları etkiler. Afrika kökenli Amerikalıların, Hispaniklerin (Meksika ve Portoriko) ve Hintlilerin obeziteye yatkınlıkları vardır (17). Çeşitli Avrupa ülkelerinde yürütülen 21 taramanın yeniden gözden geçirilmesinde Batı ve Güney Avrupa'da aşırı kiloluların görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Akdeniz ülkelerindeki görülme sıklığı %20-40 iken daha kuzeyde bu oranın %10-20'ye düştüğü gösterilmiştir (17). Avusturyalı çocukların 10 yıllık taramasında yapılan değerlendirmede de aşırı şişman ve obez çocukların sayısında artış gösterilmiştir. 1995'ten itibaren yapılan çalışmalarda erkeklerin %15 i ve kızların %15,8 i aşırı kilolu, erkeklerin %4.5 ve kızların %5.3'ü obez olarak sınıflandırılmıştı (17). Ülkemizde yapılan iki saha çalışmasında çocuklarda obezite prevalansı %9,1 ve %12.8 olarak bulunmuştur (18,19).

Cinaz ve arkadaşlarının 6-16 yaş arası 12.589 okul çocuğunu kapsayan geniş saha çalışmasında ise obezite görülme sıklığı %7.5, fazla kilolu çocuk görülme sıklığı %6.3 olarak saptanmıştır (20). Uluslararası Obezite İş Gücünden alınan veriler 5 yaş altındaki 22 milyon çocuğun aşırı kilolu ya da obez olduğunu göstermektedir (21). Afrika'nın bazı bölgelerinde obezite büyük bir beslenme sorunu olarak malnutrisyonun yerini almıştır, aşırı kilolu/obez olmak malnutrisyondan dört kat daha fazla görülmektedir (22). 10 yaş ve daha üzerindeki obez çocukların 2/3 ünden fazlası sıklıkla obez erişkin olmaktadır (23). Obezite genç erişkinlerde yaşam beklentisini 5-20 yıl azaltır (24). 3-10 yaş arasındaki birçok çocuk aşırı kilolu olmak açısından yüksek risk altındadır. Bu yaş grubu onların okula başlama ve diğer çocuklarla sosyalleşme zamanıdır. Ayrıca, çocuğun ağırlığı kendi yaşlarına göre %95 persantilin üzerinde ise obez erişkin olma riski 3-10 kat daha fazladır. Obez ailelerin çocukları aşırı kilolu olmak açısından daha fazla risk altındadır. Eğer hem anne hem baba obez ise çocuklarının 3-10 yaş arasında aşırı kilolu olma şansı %75'tir. Anne ya da babadan sadece biri obez ise bu oran %25-50'ye düşer. Bu istatistiksel bilgi erken yaşta davranış değişikliği ya da tedavi yapmanın gelecekte obez adolesan ve obez erişkin olmayı önlemekte önemli olabileceğini desteklemektedir (1).

### **2.3. Obezitenin Tanımlanması**

Obezitenin tanımlanmasında kullanılan en yaygın ve en pratik yaklaşım Vücut Kitle İndeksi (VKİ) nin hesaplanmasıdır. Vücut ağırlığı (kg) / boy (m)<sup>2</sup> şeklinde ifade edilmektedir (25). Vücuttaki yağ dokusunun direk olarak ölçümü zor olduğu için VKİ basit bir yöntem olarak kullanılmaktadır. VKİ hem çocuklarda hem de erişkinlerde yağ dokusunun miktarı ile doğru orantılıdır (26).

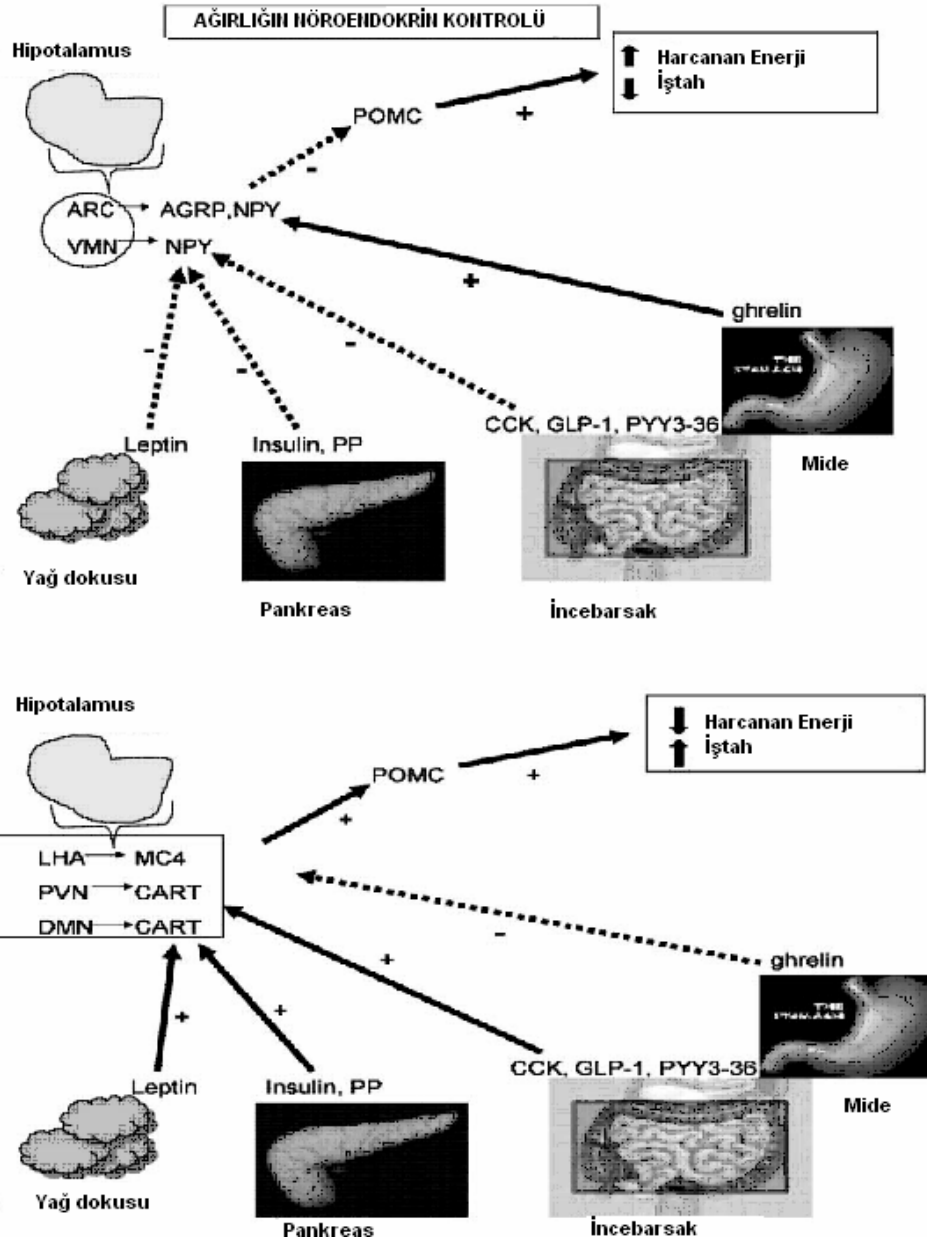
VKİ yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinsiyete göre VKİ persantilleri belirlenmiştir (27). Birinci Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından (First National Health and Nutrition Examination Survey) elde edilen verilerle yaş ve cinsiyete göre %85-%95 persantil arasındakiler aşırı kilolu, %95 ve üzerindeki ise obez olarak kabul edilmiş ve elde edilen bu veriler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kabul edilmiştir (28). Çocuklar için

kullanılan diğerk bir antropometrik yöntem ise boya göre ağırlık (relatif ağırlık) (RA) ölçümüdür. Bu ölçüm çocuğun boyunun boy persantil çizelgesinde denk geldiğı 50. persantile karşılık gelen 50 persantildeki ağırlıktan saptığı miktarın hesaplanmasıdır. Vücut ağırlığı /boy yaşına ve cinsine göre %50 deki vücut ağırlığı x 100 formülüne göre hesaplanır. RA'ın %120'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (29). Vücut dansitesinin hesaplanması (hidrodansitometri), toplam vücut suyunun izotop ile hesaplanması, toplam vücut potasyumunun ölçümü, dual enerji absorpsiyonunun ölçümü, impedans ölçümü iletkenliğin saptanması, nötron aktivasyonu, tomografi ve magnetik rezonans vücuttaki yağın direkt ölçümü için kullanılan metodlardır. İndirekt olarak vücut yağını ölçen antropometrik metodlar ise boya göre ağırlık ölçümü, vücut kitle indeksi ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür (29). Hidrodansitometri erişkinde obezitenin belirlenmesi için kullanılabilen en doğru metoddur ve altın standart olarak kabul edilir ancak çocuklarda kullanılması uygun değildir (30). Magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri yüksek maliyet ve tomografide iyonize radyasyona maruz kalma nedenleri ile sınırlı olarak kullanılabilir yöntemlerdir (31). Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) çocuklar için kullanılabilen ve daha az radyasyon maruziyeti oluşturan bir yöntemdir, ancak laboratuvar şartları gerektirmesi ve küçük sağlık merkezleri veya doktor muayenehanelerinde kullanılamaması kullanımını kısıtlamaktadır (32). Obezite birçok nedene bağlı bir hastalıktır ve gelişimi genler ve çevresel nedenlerin etkileşimi ile oluşur. Aslında yağ birikimi karmaşık bir olaydır ve bu olay birçok mekanizma ve faktörle düzenlenir (29).

#### **2.4. Obezitenin Patofizyolojisi**

Vücutta kalori alımı, harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde yürütülmektedir. Bu dengenin herhangi bir faktöre bağlı olarak bozulması halinde kilo kaybı ya da obezite ortaya çıkmaktadır. Obezite oluşumunda en önemli faktör iştah artışı ve fazla yemektir. Obezitede yağ dokusunun fazla toplanmasının nedeni büyüme için gerekenden daha fazla kalori alınmasıdır. Obezite kalori alımı ve kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır (2). Vücudun başlıca yağ kitleleri ve yağsız kitleden oluşan iki kompartmandan oluştuğı kabul edilir (1).

Yağsız kitle protein, mineral, su ve karbonhidrattan oluşur. Karbonhidrat ve proteinlerin depolanmaları kısıtlı olduğundan fazla miktarda alınan besin maddesi yağ olarak depolanmaktadır (33). Gıda alımını ve enerji kullanımını kontrol eden nörofizyolojik mekanizmalar; hormonlar ve nörotransmitter sistemleri içermektedir. Enerji kullanımını etkileyen faktörler bazal metabolizma hızı, termogenez ve fizik aktivitedir. Toplam enerji harcanımının %60-70'ini bazal metabolizma, %10'unu termogenez, %20-30'unu ise fizik aktivite oluşturur (34). Gıda alımını oreksijenik ve anoreksijenik faktörler etkiler (33). Gıda alımını artıran faktörler (oreksijenik); ghrelin, nöropeptid Y (NPY), aguti related protein (AGRP), oreksin, nöroadrenalin, opiatlar (b-endorfin, dinorfin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), galanin, kortizol, GABA, glutamattır. Gıda alımını azaltan faktörler (anoreksijenik) ise; insülin, leptin, a-melanin stimule edici hormon (MSH), proopiomelonokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regulated transcript (CART), nörepinefrin b reseptör kalsitonin gen related peptid ve adrenomedüllindir (34,35). Obezitenin nedeni olarak kabul edilen çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemlidir. Hipotalamusun; nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip, açlık ve tokluk duyusu oluşturan sinyalleri algılayarak enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir. Ventromedial hipotalamusun hasarı sonucu iştah merkezi baskın duruma geçer ve obezite ortaya çıkar (2,16). Lateral hipotalamus hasarı ise iştahsızlığa yol açar.



**Şekil 1:** Vücut ağırlığının kontrolü. Kesik çizgiler net inhibitör etki. Düz çizgiler net stimülatör etki. ARC, Arkuat nükleus; AGRP, aguti related protein; VMN, ventromedial nükleus; NPY, nöropeptid Y; POMC, proopiomelanokortin; MC4, melanokortin-4; CART, kokain ve amfetamin regulated transkript; PP, pankreatik polipeptid; PYY3-36, peptid YY3-36; CCK, kolesistokinin; GLP-1, glukagon-like peptid; LHA, lateral hipotalamik alan; PVN, paraventriküler nükleus; DMN, dorsomedial nükleus (36).

Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlemesi 3 sistemden oluşur. Bunlar bir siklusla birbirine bağlıdır. Siklusun herhangi bir yerinde oluşan hasar obezite ile sonuçlanabilir.

#### **2.4.1. Afferent sistem**

Bu sinyaller açlık / tokluk, periferik / santral olarak sınıflandırılabilirler (37).

##### **2.4.1.1. Merkezi düzenleme**

*AGRP*: Agouti-related peptid oreksijeniktir. MCR'nin kompetitif antagonistidir (MC1-5R). Paraventriküler nükleusta AGRP fazla olduğu durumda a-MSH'nun doygunluğu oluşturmak üzere MC4R reseptörüne bağlanmasına engel olmaktadır. Ayrıca AGRP açlık stimulusundan sonra daha uzun süre hiperfajiye neden olmaktadır (37).

*Nöropeptid Y (NPY)*: 36 aminoasit içeren peptid yapıda oreksijenik faktördür. Hem santral hem de periferik sinir sisteminde bulunur. Açlıkta hipotalamusun iştah merkezindeki hücrelerde sentezlenir ve sinir uçlarından salgılanır. NPY 'nin açlığa normal fizyolojik cevap olarak salgılandığı düşünülmektedir. NPY 'nin yemenin hemen başlatılması, puberte, gonodotropin salgılanması ve adrenal cevapta rolü olduğu saptanmıştır (38). Açlıkta ve kilo kaybında Ghrelin verilmesiyle NPY artar, leptin uygulanması ile ise azalır (37).

*POMC*: Melanokortinlerin prekürsörü olan polipeptid yapıda moleküldür. Bunların en önemlisi yiyecek alımını inhibe eden arkuat nükleustaki a-MSH'dır. POMC geninde meydana gelen homozigot mutasyonlar erken yaşta obeziteye neden olur (39,40).

*Melanokortin reseptörler*: Bu güne kadar tanımlanmış 5 melanokortin reseptörü bulunmaktadır. Bunlardan MC4R ve MC3R vücut ağırlığının düzenlenmesi ile

ilgilidir (40).  $\alpha$ -MSH'nın MC4R'ye bağlanmasıyla tokluk hissi ortaya çıkar. Erken başlangıçlı obeziteilerin %6 kadarının MC4R ile ilgili olduğu gösterilmiştir (39).

*Serotonin:* Tokluğu algılaması ile ilgili santral etkili bir hormondur. Serotoninin hipotalamusa direk injeksiyonu, sinir uçlarından serotonin salgılanmasını artıran ya da geri emilimini azaltan ilaçlar gıda alımını ve kilo alımını azaltır (41).

*CART:* Hipotalamustan kaynaklanır ve beslenmeyi inhibe eder (38). Salınımı açlıkta azalır (37).

#### 2.4.1.2. Periferik düzenleme

*Açlık ve besin alımı:*

*Ghrelin*

Ghrelin çoğunlukla mide tarafından sentezlenir. Beyin sapı ve arkuat nükleus dahil hipotalamik nükleuslarda bulunan büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörünün doğal ligandıdır (42). İştahın düzenlenmesinde rol alır. Plazma seviyesi açlık durumunda yükselir ve yemek sonrası düşer (43). Ghrelinin dışardan verilmesi yiyecek alımını %28 artırır (44). Zayıf kişilere göre obezlerde ghrelin seviyesi düşüktür ve kilo kaybı ile ghrelin seviyeleri de artar (45). Obezlerde ghrelinin düşük olmasının nedeni pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımının artması olduğu düşünülmektedir (46).

*Besin alımının sonlanması ve doyma faktörleri:*

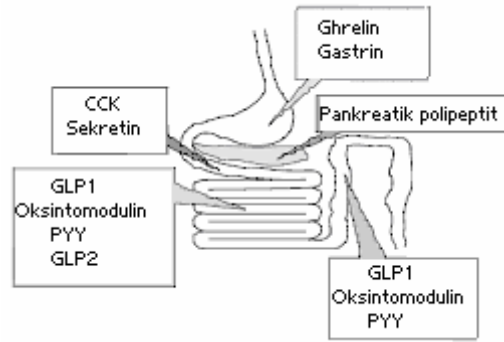
*Peptit YY (PYY):* PYY gastrointestinal sistemde özellikle distal barsaklarda L-hücrelerinde sentezlenir ve yemek alımından sonra dolaşıma salınır. Aktif formu olan PYY 3-36 farelerde ve insanda yiyecek alımını azaltır (47). PYY 3-36 arkuat nükleustaki Y2 reseptörüne direkt etki ile iştahı azaltır. Obezlerde açlık durumunda bazal PYY düzeyleri düşüktür (48).

*Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1)*: Barsak ve beyinde proglukagon geni tarafından üretilir. Aktif formu GLP-1 (7-36) amindir. Bir parça yiyecek alımı sonrası dolaşıma salınır ve pankreastan insülin salgılatarak rol oynar. Sekresyonu lümendeki glukoz haricinde lipit ve karbonhidrat konsantrasyonu ile de düzenlenebilir (49). Obezlerde GLP-1 salınımı azalır ve kilo kaybı ile normal düzeyine gelir (50).

*Oksintomodulin (Oxm)*: GLP-1 gibi, barsak ve beyindeki preproglukagondan sentezlenir ve yemek sonrası salınır. GLP-1 reseptörleri aracılığı ile işlev görmesine rağmen yerleri ve hareket şekilleri ile birbirlerinden ayrılırlar. İnsanda oksintomodulinin intravenöz infüzyonu yiyecek alımını önemli ölçüde azaltır (51).

*Kolesistokinin (CCK)*: Yemek sonrası gastrointestinal sistemden hızlıca salınır. Safra kesesinde kontraksiyon, pankreatik sekresyon, barsak hareketlerini uyarır ve beyin sapı aracılığıyla yiyecek alımını azaltır (52).

*Pankreatik polipeptit (PP)*: Pankreas islet hücreleri ve distal barsaklarda üretilir ve beslenme sonrası salınır. Obezlerde seviyesi düşüktür (38).



**Şekil 2:** İştahın düzenlenmesinde rol alan barsak hormonları ve üretim yerleri CCK, kolesistokinin; PYY, peptit YY; GLP1, glukagon benzeri peptit1;GLP2, glukagon benzeri peptit2 (52).

*Diğer dokular tarafından salınan hormonlar:*

*İnsülin:* Vücudun beslenme durumunu beyine bildirmede rolü olan birkaç hormon vardır. İnsülin bu rolü üstlenen hormonların birincisidir. İnsülin yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri bulunur (53). İnsülin beyinde anoreksik sinyaller verir (34,35). Tokluk sinyali olan leptin ile benzerlik gösterir. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (1). Kilo artınca normal glukoz dengesini sağlamak için insülin salınımı artarken, insülin duyarlılığı azalır ve pankreas hücreleri bu adaptasyona ayak uydurmazsa Tip 2 diyabetes mellitus oluşur (37).

*Leptin:* Leptin yağ dokusunda sentezlenen ve obezite geni (ob geni) tarafından kodlanan protein yapıda bir hormondur. Başlıca etkisi iştahı azaltmaktır. Açlıkta sentez ve salınımı azalır. Leptin vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif ilişkilidir (54).

*Yağ dokusunda üretilen diğer hormonlar:* Adiponektin ve resistin gibi hormonlar enerji dengesi, iştahın etkilenmesi, yağ dağılımı ve insülin duyarlılığı konularında rol oynayabilirler (55).

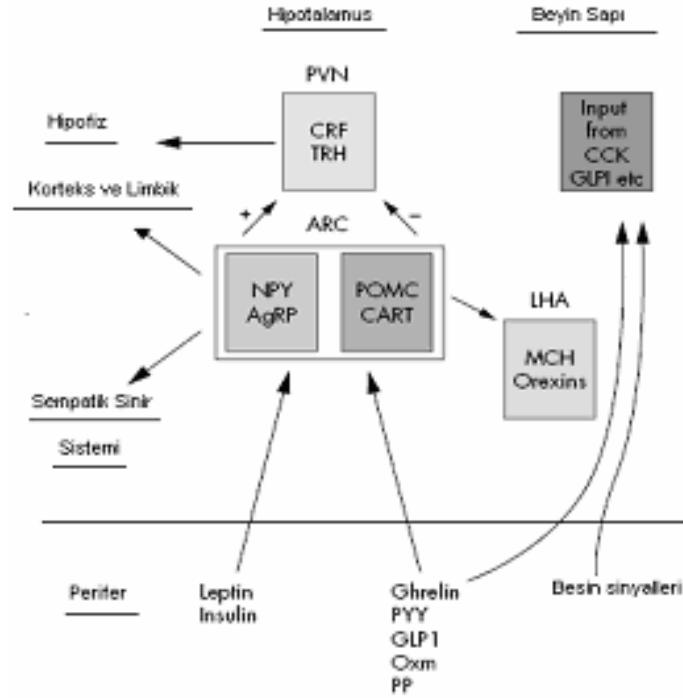
#### **2.4.2. Merkezi sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon ünitesi**

Ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamustan oluşan kısımdır. Periferik sinyallere ek olarak beyin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk, enerji alınımı/harcanımını ayarlamak yoluyla koordine eder (37).

#### **2.4.3. Efferent sistem**

Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık ve açlığın motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji tüketimini düzenleyen faktörlerden oluşmaktadır. Otonom sinir sisteminin başlıca

komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise enerji depolamasında rol almaktadır (37).



**Şekil 3:** İştah kontrolünün şematik gösterimi. ARC, Arkuat nükleus; PVN, paraventriküler nükleus; LHA, lateral hipotalamus alanı; CRF, kortikotrop salgılatıcı faktör; TRH, tiritropin salgılatıcı faktör; NPY, nöropeptid Y; AgRP, agouti salgılatıcı faktör; POMC, proopiomelanokortin; CART, kokain ve amfetamin ilişkili transkript; MCH, melanin konsantre edici faktör; CCK, kolesistokinin; GLP1, glukagon benzeri peptid 1;PPY, peptid YY; Oxm, oksintomodulin; PP, pankreatik polipeptid (52)

#### 2.4.4. Enerji ve besin dengesi

Termodinamik olarak vücut yağ kitlesinde artışa neden olan tüm faktörler pozitif enerji dengesine yol açar. Çok az miktarda ancak uzun süreli bir pozitif enerji dengesi de yağ depolanmasına neden olur (56). Aşırı beslenen fazla kilolu çocuklarla normal ağırlıktaki çocukların aynı hızla kilo aldıkları saptanmıştır. Ancak metabolizmaları arasında farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar küçük bile olsa

obeziteye neden olabilmektedir. İstirahat enerji harcaması düşük olan çocukların iki yıllık süre içinde yüksek olanlara göre obezite riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir (57).

#### 2.4.4.1. Enerji ve yağ alımı

Yağlı gıdaların enerjileri fazla, tadları güzel, ancak karbonhidrat ve proteinlere göre doyuruculuğu ve termogenezi uyarması daha azdır. Bu yüzden fazla tüketilmesi obeziteye neden olmaktadır. Dışarıdan karbonhidrat ve protein alımı, kendi oksidasyonlarını uyarmaktadır. Yağ alımı ise lipid oksidasyonunu tetiklememektedir. Bu nedenle karbonhidrat ve protein dengesi etkin olarak kendiliğinden sağlanırken yağ dengesi bu iki besine bağlı kalmaktadır. Vücuda enerji sağlanmasında öncelikle karbonhidrat ve proteinlerin kullanılmasından dolayı okside olan yağların dışındaki yağlar depolanmakta ve vücut yağ kitlesinde artışa neden olmaktadır (56).

### 2.5. Obezitenin Etyolojisi

Obezite, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır.

#### 2.5.1. Genetik faktörler

Çocuklarda ve adölesanlarda görülen obezitenin %1'inden azı genetik bir nedene bağlıdır (1). Obezitenin ailesel bir yatkınlık gösterdiği bilinmektedir (58). Ancak genetiğin mi, çevresel faktörlerin mi bunda etkili olduğunu belirlemek zordur (59). Çünkü obezitenin eşlik ettiği bazı nadir hastalıklar hariç, obez hastaların büyük bir çoğunluğu mendeliyen kalıtım göstermez. Obezitenin genetik geçiş düzeyi ikiz çalışmaları, evlatlık ve aile çalışmaları ile saptanmıştır. VKİ temel alınarak yapılan çalışmalarda aynı yumurta ikizleri ve ayrı yumurta ikizleri, ya da ayrı yetiştirilmiş aynı yumurta ikizlerinin VKİ varyasyonunda %70 düzeyinde yüksek düzeyde genetik geçiş saptanmıştır. Evlatlık çalışmalarında ise %30 ve daha az kalıtım gösterilmiştir. Aile çalışmalarında ise orta derecede genetik geçiş gösterilmiştir (58). Obez çocukların ebeveynlerinde de obezite insidansı yüksek bulunmuştur. Her iki

ebeveyn obez ise çocuğun obez olma ihtimali %80, sadece biri obez ise %40, ikisi de obez değilse %7 olarak bulunmuştur (60). Aynı diyeti alan çocukların bir kısmının obez olup diğerlerinin normal olmasında genetik mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (59). Ancak genetik nedenler ile obezitede görülen prevalans artışını açıklamaları zordur. Çünkü dünyada var olan gen havuzu göreceli olarak sabit kalmıştır (61). Sendromlar ve diğer nedenler dışında tek gen defektleri üzerinde de çok çalışmalar yapılmıştır (62). Leptin, leptin reseptöründeki mutasyonlar, proopiomelanokortin geni, melanokortin reseptörlerindeki polimorfizmlerin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ghrelin genindeki polimorfizmlerin de obeziteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (63).

### **2.5.2. Endokrin faktörler**

Çocuklarda ve adolesanlarda görülen obezitenin nadir nedenlerinden olan büyüme hormonu eksikliği, tiroid hormon eksikliği, kortizol yüksekliği enerji harcanımında azalma, büyümede yavaşlama ve belirgin olarak santral bölgede yağ depolanması ile karakterizedir. Hiperinsülinizm, normal insülin duyarlılığı ve hipoglisemi semptomları ile seyreden insülinomalar çocuklarda nadir olmasına rağmen erken gelişen obezite vakalarının habercisidirler. Psödohipoparatiroidi de çocuklarda görülen obezitenin nadir nedenlerindendir (17).

### **2.5.3. Nörolojik faktörler**

Ciddi beyin zedelenmesi, beyin tümörleri ve veya kraniyal radyasyon uygulamalarının sık bir komplikasyonu olarak obezite görülebilir. Postoperatif dönemde çocuklarda fizik aktivite azalacağından önemli kilo artışı saptanabilir. Fizik aktivitenin azalması sempatik sinir sistemi fonksiyonunda azalma ve suboptimal hormonal değişikliğe sekonder olabilir. Ancak bunun kesin nedeni halen bilinmemekle beraber hipotalamustaki nöropeptidlerdeki değişiklik sorumlu tutulmuştur (64).

#### **2.5.4. İlaçlar**

Yüksek doz, kronik glukokortikoid tedavisi kardiyovasküler riske zemin hazırlayan visseral dokuda yağ birikimi ile birlikte santral kilo artışına neden olur. Siproheptadin, progestinler ve valproat da kilo artışına neden olabilir. Yeni antipsikotik ilaçlar da hızlı kilo artışı ile beraber lipid profilini etkileyebilir ve diyabet riskini arttırabilir (17). İkinci jenerasyon ilaçlar arasında klonzapin ve olanzapin kilo artışına ek olarak diyabet ve hiperlipidemi için yüksek risk oluşturur. Risperidon ve kuetiapin bu riski orta derecede arttırır. İnsülin ve lipid profili üzerine en az etkiyi ise aripiprazol ve ziprazidon oluşturur (65).

#### **2.5.5. Çevresel faktörler**

Gebelikte özellikle birinci ve ikinci trimesterde az ya da çok beslenmenin ileride çocukta obeziteye yol açtığı bildirilmektedir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde ise hipotalamusun açlık ve tokluk merkezleri gelişmekte ve adipoz doku hiperplazisi oluşmaktadır. Yine gebelik sırasında diyabeti bulunan annelerin çocuklarının obez olma riskleri yüksektir. İntrauterin hiperglisemiye maruz kalmak erken gelişen obezite için risk faktörüdür (56,66). Karakteristik olarak VKİ ilk bir yaşta keskin yükselme gösterir, ardından 6 yaşa kadar düşer. Bundan sonra da ikinci bir yükselme gözlenir ki buna 'adipozite sekmesi'denir. Araştırmalarda VKİ'nin ikinci yükselmesi 5.5 yaştan daha önce başlayan çocuklarda (erken adipozite sekmesi) ileri yıllarda obezite riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Obezitenin seyri puberte başlangıcı ile yakından ilgilidir. Çalışmalarda 7 yaşından sonra, puberte başlangıç yaşı küçüldükçe VKİ'nin arttığı bildirilmiştir (67).

#### **2.5.6. Psikososyal faktörler**

Sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük olanlarda genellikle obezite daha fazla görülür (17). Ancak araştırmalar sonucunda obezitenin gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik düzeylerde, gelişmekte olan ülkelere ise yüksek sosyoekonomik düzeydekilerde daha sık olduğu gösterilmiştir (2,37). Annenin eğitim düzeyi

düştükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (68). Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır (69).

### **2.5.7. Yaşam şekli ve beslenme**

Fizik aktivitesi az olan çocuklarda obezite gelişme riskinin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Televizyon izlemek, video ve bilgisayar oyunları oynamak çocukların aktivitelerinde azalmaya neden olur. Bu sırada yüksek kalorili yanlış besin seçimlerinin de etkisi ile obezite oluşumu kolaylaşır. Televizyon izlemekle geçirilen süre arasında pozitif bir ilişki vardır (56). Anne sütü alanlarda obezitenin %2.8, formül süt alanlarda ise %4.5 olduğu ve anne sütünün obeziteye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (70). Okul öncesi ve okul çağındaki çocukların yüksek kalorili gıdalarla beslenmesi obeziteye neden olmaktadır. Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir (26). Son on yıldır çocuk ve adolesanlarda yaşam şekillerinin yanında yeme alışkanlıkları da değişmiştir (17). Kalori ve yağ yoğunluğu yüksek beslenme alışkanlığı obezite riskini arttırmaktadır. Obez çocuklar sabah kahvaltısını atlayarak öğlen yemeğinde çok miktarda besin tüketmektedirler (26).

### **2.5.8. Psikolojik faktörler**

Anne, baba ve çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek az ya da çok yeme davranışına yol açar (26). Çocukların obez ya da aşırı kilolu olan çocuklara karşı negatif sosyal algıları vardır (71). Bu nedenle arkadaş edinemeyen sosyal aktivitelere katılamayan obez çocuk pasif hale gelerek obezitesinin derecesi artmaktadır (26).

## **2.6. Obezitenin Komplikasyonları**

### **2.6.1. Diyabet**

Eskiden sadece erişkinlerde görülen tip 2 diyabet (T2DM) hastalığı geçtiğimiz 10 yılda çocuklar arasında da artan bir şekilde görülmeye başlamıştır. Amerika, Avrupa, Japonya ve Avustralya’da gençlerde artan miktarda T2DM hastaları gösterilmiştir ve bunların yaklaşık 1/5’i pubertal dönemde yeni diyabet tanısı alan çocuklardır. Her yerde yapılan genel bir uygulama olmamasına rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Diyabet Derneği en az iki risk faktörü olan aşırı kilolu olan tüm çocuklarda 10 yaşında ya da puberte başlangıcında T2DM için test edilmesi ve daha sonra her iki yılda bir tekrarlanmasını önermiştir (72). Birinci ya da ikinci derece akrabalarda T2DM olması, bazı etnik gruplardan olmak (Amerikan yerlisi, Afrika kökenli Amerikalı, Hispanik, Japon ya da Asya/Pasifik adalarından); ya da insülin direncine işaret eden bulguların olması (hipertansiyon, dislipidemi, akantozis nigrikans ya da polikistik over sendromu) risk faktörleridir. İnsülin direncinin T2DM gelişmesi için en büyük risk faktörü olduğu düşünülmektedir (17).

### **2.6.2. Metabolik sendrom**

Obezite ile T2DM arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir ve erişkinlerde yapılan çalışmalar uzun süredir dikkatleri bir tür tip 2 diyabet öncülü kabul edilebilecek metabolik sendrom veya insülin direnci sendromu üzerine çekmeye çalışmaktadır (6). Metabolik sendrom (MS), daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması bir çok doku ve organda kronik değişikliğe neden olmaktadır (73). Metabolik sendrom obezitenin basit bir sonucu değil, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan patolojik bir durumdur (8). Günümüzde kullanıldığı içerikle metabolik sendrom ilk kez Reaven tarafından 1988 yılında erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukların, kan basıncı yüksekliği, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek için tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsülinizm, hiperürisemi,

hipertrigliseritemi ve koroner hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır (6). Sonraki yıllarda ‘sendrom X’, ‘insülin direnci sendromu’, ‘metabolik kardiyovasküler sendrom’, ‘dismetabolik sendrom’, ve ‘Reaven’s sendromu’ gibi değişik isimlerle anılmıştır. Bu sendromun tanı kriterleri 1999’da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve 2001 yılında Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III tarafından belirlenmiştir (7). Amerika Birleşik Devletlerinde 1988 ve 1994 yılları arasında yapılan 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Taramasında (NHANES III) aşırı kilolu adolesanlarda metabolik sendrom sıklığının %6.8 ve obezler arasında metabolik sendrom sıklığının %28.7 olduğu saptanmıştır (7). Benzer çalışmalarda metabolik sendromun tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve insülin direncinin tip 2 diyabetli, tip 2 diyabetli olmayan ve toplumsal nüfus dikkate alındığında Amerika’daki yıllık kardiyovasküler hastalıkların sırasıyla %46.8, %6.2 ve %12.5’inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (74). Ülkemizde çocukluk çağı metabolik sendrom sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ülkemizde WHO kriterleri baz alınarak yapılan bir çalışmada obez çocuk ve adolesanlar arasında metabolik sendrom prevalansı %27.2 bulundu (75).

#### 2.6.2.1. Metabolik sendromun patofizyolojisi

Metabolik sendromda görülen metabolik dengedeki bozukluğu açıklayacak altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Büyük oranda kabul gören hipotez sosyal, çevresel ve genetik faktörlerle değişen obezite ve insülin direnci arasındaki karmaşık etkileşimdir. İnsülin direnci, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının ve hepatik glukoz yapımının bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerdeki çalışmalar insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında ilişki olduğunu göstermektedir (6). Bir başka deyişle obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Obezite ile metabolik sendrom arasındaki yakın ilişki kabul edilse de obez çocukların bir kısmında niçin metabolik sendrom gelişmediği sorusu yanıtız

kalmaktadır. Yakın zamanda bu soruyu aydınlatmak üzere planlanan bir çalışmada, obezite etkisi düzeltilerek yapılan analizlerde metabolik sendrom olan ergenlerde insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu veriler metabolik sendromun obesitenin basit bir sonucu olmadığını, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan bir patoloji olduğunu göstermektedir (76). Yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişki ve kas hücreleri içindeki yağ birikiminin de insülin duyarlılığını değiştirmekte önemli rol oynadığı bilinmektedir. Obezite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derecede obez (VKİ z skor 2-2.5) adolesanlarda %38.7, şiddetli obezlerde (VKİ z skor >2.5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır. Aynı araştırmada obezite derecesi arttıkça C-reaktif protein düzeyinde artma, adiponektin düzeyinde azalma saptanmıştır. C-reaktif protein, kardiyovasküler morbidite ile ilişkili inflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom sıklığı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar ulaşmaktadır. VKİ'inde her 0.5 puanlık artış metabolik sendrom sıklığını 1.55 kat arttırmaktadır. Etnik köken ve obezite derecesine göre düzeltme yapıldığında, insülin direnci arttıkça metabolik sendrom sıklığında belirgin artış olduğu belirlenmiştir (8). 'Bogalusa Heart Study' verileri ise VKİ'nin insülin düzeyinden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişimine zemin hazırladığını desteklemektedir. Obezite ile metabolik sendrom arasındaki bu yakın ilişki kabul edilse bile obez çocukların bir kısmında neden metabolik sendrom gelişmediği sorusu cevapsız kalmaktadır. Çocukluk çağında metabolik sendrom epidemiyolojisi ile ilgili en geniş çalışma olan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III) obez çocukların %70'inde metabolik sendrom saptanmamıştır (7).

#### 2.6.2.2. İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesi

İnsülin duyarlılığı; açlık glukoz ve insülin değerlerine veya oral glukoz tolerans testi sırasında ölçülen insülin değerlerine göre değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksi sıklıkla kullanılmaktadır. İnsülin sensitivite indeksi; açlık kan şekeri (AKŞ)

(mg/dl)'nin açlık insülin düzeyine (IU/ml) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Bu oranın 6'nın üzerinde olması beklenmektedir.  $HOMA_{IR}$  ise  $AKŞ(nmol/l) \times Açlık\ insülin\ (mIU/ml) / 22.5$  formülü ile hesaplanmaktadır. Erişkinlerde bu oranın 2-2.5'un üzerinde olması insülin direnci lehine yorumlanmaktadır. Oral glukoz tolerans testi sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin prepubertal dönemde  $>15$  mIU/ml, puberte Taner evre II-IV arası  $>30$  mIU/ml ve puberte sonrası  $>20$  mIU/ml olması, pik insülin düzeyinin  $>150$  mIU/ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin  $>75$  mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir (73).

### 2.6.2.3. Klinik özellikler

Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri büyük ölçüde erişkinlere benzerdir ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (73).

**Tablo 1:** Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri

✓	Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü
✓	Annede gestasyonel diyabet öyküsü
✓	Düşük (çoğunlukla) veya (yüksek) doğum ağırlığı
✓	Astım/alerjik rinit
✓	Prematür pubarş
✓	Mor (yeni) ve beyaz (eski) stria
✓	Adrenarşla birlikte opezite gelişmesi veya obezitenin ilerlemesi
✓	İstirahatta azalmış enerji harcaması
✓	İstirahatta yağ karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük
✓	Akantozis nigrikans
✓	Uzun boy/psödoakromegali
✓	Adolesanla birlikte hirsütizm/PCOS (Polikistik Over Sendromu) gelişimi
✓	Adipomastia/jinekomasti
✓	Akut pankreatit
✓	Erken ateroskleroz
✓	Hipertansiyon/glomerülonefrit
✓	Tip 2 diyabet

#### 2.6.2.4. Tanı

Çocukluk çağı araştırmalarında ATP III ve WHO kriterleri kombine edilerek ve ölçümlere ait eşik değerler için araştırmacılar kendi gruplarından elde ettikleri değerleri kullanmaktadır. ATP III açlık kan şekerinin >110 mg/dl olmasını tanı kriteri olarak sayarken, WHO hiperinsülinizmi yeterli kabul etmektedir. Çocukluk çağı araştırmalarında bozuk açlık glukozu (>110 mg/dl) çok düşük oranda bulunurken, bozuk glukoz toleransı (OGTT sırasında 2. saatteki kan şekerinin >140 mg/dl olması) daha yüksek oranda bulunmakta veya açlık glukozu normal olan vakalarda hiperinsülinizm saptanmaktadır (7,51). Bu durumda çocukluk çağında metabolik sendrom komponentleri arasında ya WHO önerisi olan hiperinsülinizmin olması ya da bozuk açlık kan şekeri kriteri olarak Amerikan Diyabet Birliği'nin yeni önerilerindeki gibi AKŞ  $\geq 100$  mg/dl değerinin kabul edilmesi önerilmektedir. Benzer sorun VKİ ve bel çevresinin kriter olarak kullanımı konusunda da vardır ve genel olarak bel çevresinin kriter olarak alınması, bununla birlikte VKİ  $\geq 95$ . persantil olan vakalarda bel çevresinin ölçülmesi önerilmektedir (8). Tanı kritereleri ile ilgili bir diğer sorun risk faktörlerinin değerlendirilmesinde hangi eşik değerlerin kullanılacağıdır. Şimdiye kadar yayımlanan çalışmalarda genellikle çalışma grubunun eşik değeri kullanılmıştır. ATP III kriterleri çocukluk çağına uyarlanırken özellikle trigliserit, HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) ve bel çevresi eşik değerlerinin erişkinlerden büyük farklılık göstereceği unutulmamalıdır (6).

**Tablo 2:** Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (Adult Treatment Panel [ATP] III ) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı\*

<b>Risk faktörü</b>	<b>Tanımlayıcı düzey</b>
<b>1. Abdominal obezite</b>	
(bel çevresi)	>102 cm
Erkek	
Kadın	>88 cm
<b>2. Trigliserit</b>	≥150mg/dL
<b>3. HDL</b>	
Erkek	<40mg/dL
Kadın	<50mg/dL
<b>4. Kan Basıncı</b>	≥130/85mm Hg
<b>5. Açlık Kan Şekeri</b>	≥110 mg/dL

\* Metabolik sendrom tanısı için 5 ölçütten 3'ü geçerlidir.

**Tablo 3:** NCEP ve WHO Önerilerine göre metabolik sendrom ölçüleri.

	<b>NCEP*</b>	<b>WHO**</b>
<b>1. Kan basıncı</b>		
Hibertansiyon (diyastolik ≥ 85 Mm Hg, sistolik ≥ 130mmHg)	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>2. Santral obezite</b>		
Obezite (BMI ≥ %95)		<b>x</b>
Bel çevresi ≥ 120cm (E), 88 cm (K)	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>3. Dislipidemi</b>		
HDL ≤40mg/dL (E), HDL 50mg/dL (K)	<b>x</b>	
HDL ≤35mg/dL (E), HDL 39mg/dL (K)		<b>x</b>
Trigliserit ≥ 150mg/dL	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>4. İnsülinle ilgili parametre</b>		
Açlık glükoz ≥110mg/dL veya Bilinen diyabet	<b>x</b>	<b>x</b>
Hiperinsülinemi***		<b>x</b>

NCEP : National Cholesterol Education Program

\* NCEP'e göre metabolik sendrom tanısı için 5 ölçütten 3'ü gereklidir.

\*\* WHO'ya göre metabolik sendrom tanısı için bozuk açlık glükozu, bilinen diyabetli veya hiperinsülinizme ek olarak 3 parametreden 2'si gereklidir.

\*\*\* Hiperinsülinizm tanısı için insülin düzeyinin diyabetli olmayan kişilerin insülin düzeylerinin üst ¼ kısmında olması kabul edilmektedir.

#### 2.6.2.5. Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde genel yaklaşım olarak temel patofizyolojik mekanizma olan insülin direncinin düzeltilmesidir. Bu amaçla özellikle günde 30-40 dakika egzersiz yapılması, lifli besinlerin tüketiminin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Çocuklardaki tip 2 diyabet tedavisinde kullanılması onaylanan metformin, yüksek riskli çocuklar olmak üzere metabolik sendromlu hastaların tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir (73). Metabolik sendrom ve PCOS'lu adolesan ve gençlerde metformin 8 ay-1 yıl süreyle kullanımının insülin duyarlılığında belirgin düzelmeye sağladığı, trigliserit ve androjen düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (77).

#### 2.6.3. Hiperandrojenizm

Adolesan kız çocuklarında ve genç kadınlarda karın bölgesindeki yağlanma hiperandrojenizm ile ilişkilidir. Sex hormonu üreten enzimler yağ dokusunda bulunur ve dolaşımdaki testosteronun %50'sinden fazlası genç kadınların yağ dokusundan elde edilebilir (17). Obez adolesan kızlarda insülin rezistansı ile karın yağlanması arasında güçlü bir ilişki vardır. Obez adolesan kızlar menstüel siklusta düzensizlikler ve polikistik over sendromu için yüksek risk altındadırlar (78).

#### 2.6.4. Kardiyovasküler hastalıklar

Obezite birçok hemodinamik ve kardiyak yapısal değişikliklere neden olur. Yağ dokusundaki artış kan volümünü ve kardiyak out-putu artırır. Uyku apnesi ve obeziteyle ilişkili hipoventilasyon pulmoner arteriyel hipertansiyonu arttırabilir. Morbid obezlerde bu anormallikler kardiyomopatiye kadar ilerleyebilir (79). Ancak, çocukluk çağındaki obezite erişkinlerdeki gibi myokard infarktı, inme ve bazı maligniteler için artmış risk oluşturup oluşturmadığı henüz ispatlanamamıştır (17).

### **2.6.5. Hipertansiyon**

Çocukluk çağı obezitesi çocukluk çağı hipertansiyonunun önemli sebeplerindedir. Sistolik kan basıncı VKİ, cilt kalınlığı bel kalça oranı ile pozitif korelasyon göstermektedir (80).

### **2.6.6. Astım ve diğer solunum problemleri**

Obezite akciğer kompliyansını değiştirerek direkt mekanik bir etki ile solunum sistemini etkiler. Akciğer volümü, havayolu çapı ya da solunumsal kas gücünü azaltır (17).

### **2.6.7. Uyku bozuklukları**

Obezite ve uyku apne sendromu arasındaki güçlü ilişki çeşitli kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Obez çocuklarda zayıf olanlara göre 4-6 kez daha fazla uyku apne sendromu görülür (81).

### **2.6.8. Karaciğer yağlanması ve safra kesesi hastalıkları**

Obezite nonalkolik yağlı karaciğer hastalıkları kapsayan çeşitli karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir. Karakteristik olarak karaciğer enzimleri 4-5 kat, alkalik fosfat ve gama-glutamil transpeptidaz seviyeleri 2-3 kat artar. Bilirubin, albumin ve protrombin düzeyleri daha ileri dönemde artabilir. Karaciğer yağlanması sıklıkla benign klinik seyirlidir ve histolojik bulgularda ilerleme göstermez. Obezite, hiperinsülinemi ve önemli miktarda hızlı kilo kaybı safra kesesinde taş oluşumu için risk faktörüdür (17).

### **2.6.9. Ortopedik bozukluklar**

Aşırı kilolu çocuklarda kemik gelişimindeki deformiteler yaşamlarının daha ileriki safhasında ortopedik problemler için zemin hazırlar. Aşırı kilo büyüme plağına zarar

verebilir ve epifizde kayma, genu valgus, tibia vara, spondilolistezis, skolyoz, osteoartrit gibi rahatsızlıklarla sonuçlanabilir (17).

#### **2.6.10. Dermatolojik sorunlar**

Akantozis nigrikans genç obezlerde boyun, axilla ve eklem yerlerinde görülen hiperpigmente, hiperkeratotik, tedavi ile gerileyebilen kadifemsi plaklardır (82).

#### **2.6.11. Nörolojik sorunlar**

Obezite, başağrısı, görme bozukluğu, kulak çınlaması ve 6.sinir paralizisi ile ortaya çıkan idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, ya da psödotümör serebri ile de ilişkilidir. İdeal vücut ağırlığından sadece %10 fazlası olan her kişi için intrakraniyal hipertansiyon riski artar. İntrakraniyal hipertansiyon görülme sıklığı ise VKİ 15 katına çıktığında artar (83).

#### **2.6.12. Psikolojik ve sosyal sorunlar**

Obez bireylerin çoğu, diğer kişilerin kendilerinden tiksindiğini ya da küçük gördüğünü düşünürler.

#### **2.6.13. İmmün sistem bozuklukları ve infeksiyonlar**

Obez çocuklar yaşlarına göre daha sık bronşit ve üst solunum yolu infeksiyonu geçirirler (84).

### **2.7. Korunma**

Sadece çocukluk döneminde değil, erişkin hayatta da devam eden sorunlara neden olması ve tedavi sonrası tekrarlama riskinin olması nedeniyle obeziteden korunmak önemlidir. Bu nedenle Beslenme komitesinin 2002-2003 yıllarındaki önerileri aşağıda belirtilmiştir.

### **2.7.1. Sağlık denetimi**

- a.** Aile öyküsü, doğum kilosu, sosyoekonomik, etnik, kültürel, veya çevresel faktörleri ile riskli olan hastaları aileleri belirlemek ve takip etmek
- b.** Tüm çocuk ve adolesanlarda VKİ'ini yılda bir kez hesaplamak ve kaydetmek
- c.** Lineer büyümeye oranla fazla kilo alımının oranını belirlemek için VKİ'ini kullanmak
- d.** Anne sütü kullanımını desteklemek ve korumak
- e.** Aileleri ve bakıcılara sağlıklı beslenme konusunda yardımcı olmak, çocukları yiyecek alımını sınırlandırmaları için yüreklendirmek ve sağlıklı besin seçeneklerini oluşturmak
- f.** Evde, okulda, sosyal ortamlarda fizik aktiviteyi rutin hale getirmeye çalışmak
- g.** Televizyon ve video oyunları için ayrılan süreyi günde maximum 2 saatle sınırlamayı önermek
- h.** Hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi, glukoz tolerans bozukluğu ve obstruktif uyku apne sendromunun semptomları gibi erişkin kronik hastalıkları için obezite ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamak ve değişiklikleri izlemek

### **2.7.2. Destek**

- a.** Aileler, öğretmenler, ve çocuğu etkileyebilecek kim varsa etrafında aşırı kiloluları ya da obezitetlerini kontrol etmenin sadece görünüşleri ile ilgili olmadığı bunun bir sağlık problemi olduğu konusunu anlatmakta yardımcı olmak
- b.** Okullarda tüm çocuklar için doğru beslenme ve düzenli fiziksel aktivite için uygun ve yeterli ortamları oluşturmak gibi sağlıklı yaşamı destekleyecek politikalar sağlamak
- c.** Obezite ile mücadele konusundaki organizasyonları desteklemek
- d.** Pazarlamacıları sağlıklı besin seçenekleri oluşturmak ve fiziksel aktiviteyi artırmak için desteklemek (85).

## 2.8. Tedavi

### 2.8.1. Diyet ve egzersiz

Obezite tedavisinde yaşam şeklini değiştirmek yarar sağlar. Bireysel olarak diyet ve egzersiz programı uygulamak ile ailenin davranış şekillerini değiştirmeyi önermek başarı şansını arttırır. İlimli kalori sınırlaması güvenlidir ve obez çocuklar ve aileleri motive edildiklerinde, uzun süredir devam eden yeme alışkanlıklarını değiştirmek için cesaretlendirildiklerinde etkili olabilir. Egzersiz yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır; beslenmeyi, beslenme sorası serbest yağ asidi, LDL ve trigliserit düzeylerini düşürür; HDL seviyelerini artırır (86).

### 2.8.2. İlaç tedavisi

Stimulanlar (dinitrofenol, ampetamin, fenfluramin, deksfenfluramin, fenilpropanolamin ve efedra gibi ilaçlar), anorektik ajanlardan serotonin, norepinefrin ve dopaminin nöronal geri alınımını nonselektif olarak engelleyen sibutramin, yağ emilimini azaltan ilaçlar (orlistat), oktreotid (glukoz bağımlı insülin sekresyonunu azaltır) yaşamı tehdit eden yan etkilerinin olması nedeniyle çocuklarda kullanılmamaktadır (17).

*İnsülin duyarlılaştırıcılar ve baskılayıcılar:* Çocuklarda obezite tedavisinde kullanımı uygun olan tek ilaç metformindir.

*Metformin:* AMP protein kinazı aktive eden kısa zincirli hidrofilik guanidin derivesidir. Majör etkisini karaciğerde gösterir. Glukozun karaciğerde alımını arttırır, glukoneogenezi ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır. İlacın majör avantajları yiyecek alımını azaltması, kilo kaybı, yağ depolarını azaltması, kan yağlarının oranını düzeltmesi ve T2DM e dönüşümü azaltmasıdır (17).

### 2.8.3. Cerrahi

Mide kapasitesini küçültmek için yapılan cerrahiler bazı hastalarda uzun dönemde başarılı olabilir. Ancak, incebarsağı bypass geçerek yapılan uygulamalarda beslenme yetersizliği gibi birçok komplikasyonlar gelişebilir. Sadece yağ dokusunun uzaklaştırıldığı cerrahi uzun dönemde etkisizdir, fakat diyet ve egzersiz ile kozmetik olarak başarılı olabilir (87).

## 2.9. Obezite ve Ghrelin

### 2.9.1. Ghrelin

Ghrelin, yakın zamanda Kojima ve Kangawa tarafından büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün doğal ligandı olarak tanımlanmış 28 aminoasitli bir peptiddir. Ghrelinin majör sentez yeri mide fundusunda bulunan enteroendokrin hücrelerdir. Midenin dışında daha düşük düzeylerde hipofiz, hipotalamus, duodenum, jejunum, akciğer, plasenta, testis, böbrekler, pankreas (88), lenfositler (89) ve overler (90) tarafından da üretilirler.

Ghrelin kelimesinin kökü olan '*Ghre*' kelimesi Hint Avrupa kökenli büyüme anlamına gelen '*growth*' kelimesinden köken almaktadır. Midede ghrelinin 2 moleküler formu bulunmuştur. Birincisi 3.pozisyonda n-oktanoasitik ile açillenmiş serin olan ve ikincisi ghrelin gen tarafından alternatif olarak ucuna eklenen 27 aminoasitli des-[Gln<sup>14</sup>]-ghrelindir (88). Peptidin açillenmesi, kan beyin bariyerini geçebilmesi, endokrin aktiviteler (88) ve kardiyovasküler sistemdeki biyolojik aktiviteler (91) için kritik önem taşımaktadır. Plazmada bulunan ghrelinin 2/3'ü midede, 1/3'ü incebarsaklarda sentezlenir (88). Plazma ghrelin düzeyi açlıkta artar ve yemek sonrası azalır (45). Ghrelinin yemek alımının başlaması için başlangıç sinyali oluşturabileceği ya da ghrelin salgılanmasının kandaki bazı beslenme faktörleriyle kontrol edildiği düşünülmektedir. Obez çocuklarda zayıf olanlara oranla plazma ghrelin düzeyleri daha düşük saptanmıştır (92). Fetal dönemde mide de ghrelin üreten hücrelerin sayısı çok düşüktür. Doğumdan itibaren 5 yaşına kadar sayıları artar. Buna karşılık pankreastaki ghrelin miktarı prenatal ve yenidoğan döneminde en

yüksek seviyededir ve pankreatik ghrelin seviyeleri beslenmeden etkilenmez (93). Plazmada ve midede bulunan ghrelin, konvansiyonel radioimmünassay yöntemi ile ghrelinin karboksi terminal parçası baz alınarak ölçülür. Molekülün ilk 5 aminoasidi korunarak yapılan yapısal aktivite ile ilgili çalışmalar ghrelinin amino-terminal parçasının fonksiyonel aktivitelerin tamamını sergilediğini göstermiştir (94).

## **2.9.2. Ghrelinin fizyolojik fonksiyonları**

### **2.9.2.1. Büyüme hormonu salgılatma etkisi**

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör üzerine etkileyerek büyüme hormonu salgısını artırır. Kemirgenlerde intravenöz ghrelin uygulaması sonrası büyüme hormonu salgılatıcı hormon benzeri etki ile büyüme hormonu salgılanmasının arttığı gösterilmiştir (95). Ghrelinin bu etkisinin büyüme hormonu salgılatıcı hormonun etkisinin iki, üç katı daha fazladır (96). Ghrelin injeksiyonundan 5-15 dakika sonra büyüme hormonu düzeyi pik yapar ve 30 dakika sonra bazal düzeyine döner (97). Sağlıklı bireylerde ghrelin uygulaması doza bağımlı büyüme hormonu salgısını arttırmaktadır (96). Ghrelinin bu etkileri pubertede artmakta, ancak yaş ile azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 24 saat plazma ghrelin ile büyüme hormonu düzeylerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (97). Serum ghrelin düzeyi büyüme hormonuna benzer şekilde gece 02.00-03.00 saatleri arasında pik yapar (39). Bunlara ek olarak yüksek doz ghrelin insanlarda ACTH (Adreno Kortikotropik Hormon), prolaktin ve kortizol düzeylerini artırır (96). Ghrelin direk olarak hipofize etki ederek de büyüme hormonu salgısını artırır (42). Hipotalamusta organik lezyonu olan hastalarda ghrelin uygulanması sonrası büyüme hormonu salgısının yetersiz olduğu gösterilmiştir (98). Ghrelinin maximum etkisi için nervus vagusa ihtiyacı vardır. Nervus vagus kesilen kemirgenlerde ghrelin injeksiyonu sonrası büyüme hormonu salgılanmasında dramatik olarak azalma saptanmıştır (99). Ghrelinin hipofizer büyüme hormonu salgılanmasını düzenleyici etkisinden farklı olarak; hipotalamus ve beyin sapında da reseptörlerinin bulunması ghrelinin parakrin etkilerinden başka mide, hipotalamus, hipofiz arasında enerji dengesini regüle eden endokrin etkisi olduğunu düşündürmektedir (63).

## 2.9.2.2. İştahın düzenlenmesi

### 1) Hipotalamik iştah düzenlenmesi

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yeme davranışının santral sinir sisteminde hipotalamusta yer alan belli bölgelerde karmaşık bir mekanizma ile düzenlendiği kabul edilir (52). İştah mekanizmasının sadece merkezi sinir sisteminden değil periferden sentez edilen faktörlerle de düzenlendiği yakın zamanda ortaya çıkarılmıştır. Yağ dokusunda üretilen leptin, beyine doyma sinyalleri gönderen iştahı baskılayan bir faktördür. Yakın zamanda keşfedilen ghrelin de perifer dokulardan açlık sinyalleri gönderir (88).

### 2) Hipotalamik iştah düzenleme bölgesinde ghrelin nöronları

Hipotalamusun arkuat nükleusunda iştah düzenlenmesinde rol alan ghrelin içeren nöronlar saptanmıştır (42). Bu lokalizasyon ghrelinin yemek alımını kontrol etmesini sağlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar 3. ventriküle çok yakın dorsal, ventral, paraventriküler ve arkuat hipotalamik nükleuslar arasında ghrelin olduğu gösterilmiştir. Arkuat nükleustaki ghrelin içeren nöronlar NPY ve AGRP'yi aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır (100).

### 3) Ghrelin güçlü bir iştah uyarıcıdır

Kemirgenlerde intraserebroventriküler yapılan ghrelinin güçlü bir şekilde yiyecek alımını arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin sadece intraserebroventriküler değil intravenöz ve intraperitoneal verildiğinde de yemek alımını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, ghrelin antikorumları verilerek ghrelinin etkisinin baskılandığı ve yemelerinin azaldığı görülmüştür (44,97). Sonuç olarak, hayvanlara ghrelin uygulamasının, aşırı yiyecek alımına bağlı kilo artışına ve yağlanmaya neden olduğu saptanmıştır (43,97). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise, ghrelinin insanlarda da iştah ve yiyecek alımını arttırdığı tespit edilmiştir (44,45). Ghrelin açlık hormonu olmasının yanı sıra, yeme davranışı ile kilo dengesini düzenleyen hormondur (44).

#### 4) Ghrelin ile iştah mekanizmasının uyarılması

Ghrelinin santral sinir sistemindeki asıl aktivite gösterdiği yer hipotalamustaki arkuat nkleustur. Arkuat nükleus hem iştahı baskılayan ve yağ dokusunda sentezlenen hormon olan leptinin hem de iştahı arttıran NPY ve AgRP'nin hedefindedir (101). Ghrelin hipotalamusta NPY'nin presinaptik terminal bölgesine bağlanarak etkisini gösterir. Elektrofizyolojik kayıtlar ile ghrelinin hipotalamustaki NPY nöronlarını uyardığını gösterilmiştir (100). Ghrelinin santral sinir sistemindeki bu etkileri leptin ile terstir (102).

#### 5) Nervus vagus ve ghrelin

Ghrelin, periferik verilmesiyle insanlarda iştahı arttırdığı saptanan ilk ve tek hormondur (44). Bu da ghrelinin hipotalamustaki bölgeleri indirek yolla uyardığını düşündürür. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar ghrelinin mideden aldığı sinyalleri beyine nervus vagus aracılığı ile ilettiliğini göstermektedir. Vagotomi ghrelinin yiyecek alımı artırma ve büyüme hormon salgılatma işini inhibe eder. Bununla birlikte vagotomi sonrası ghrelinin bazal düzeyi etkilenmez (99).

#### 6) Ghrelin ve oreksin

Oreksin hipotalamusta bulunan yiyecek alımını düzenlemede rol alan oreksijenik nropeptiddir. Oreksinin intraserebroventriküler injeksiyonu yiyecek alımını artırır ve kan glukoz, leptin ve yiyecek alım seviyesi ile oreksinin ekspresyonu negatif korelasyon gösterir. Ghrelin oreksin nöronlarını uyarırken, glukoz ve leptin inhibe eder (103).

#### 7) Yiyecek ve ghrelin

Plazma ghrelin seviyesi yemekten hemen önce artar ve yemekten minimum 1 saat içinde düşer (45). Endojen ghrelin yiyecek alımını ve vücut kilosunu ayarlayan karmaşık sistemde yeni regülatör olabilir (100). Ghrelinin açlık ve açlık sonrası yemeyi sonlandıran davranışsal, metabolik ve gastrointestinal adaptasyonları ynettiliği söylenebilir (37).

#### 8) Ghrelin gen ekspresyonu ve iştah

Midedeki ghrelin gene ekspresyonu açlık ile artar, leptin ve interlekin (IL)1 $\beta$  uygulanması ile azalır (104).

#### 9) Gastrik bypasın ghrelina etkisi

Gastrik bypas operasyonları morbid obez hastaların tedavisinde kullanılır. Bu operasyonu geçirmiş hastalarla normal ağırlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında total ghrelin seviyelerinin %77 azaldığı, obez grupla karşılaştırıldığında ise %72 azaldığı bulunmuştur. Gastrik bypas uygulanan hastalarda plazma ghrelin seviyesinin azalma mekanizması bilinmiyor. Bir hipoteze göre gastrik mukoza ile besinin direk temasının ghrelin üretimi ve salgılanması için önemli olduğu düşünülmektedir (105).

#### 2.9.2.3. Gastrointestinal fonksiyonlar ve ghrelin

Ghrelinin intravenöz uygulanması doza bağımlı olarak gastrik asit salgılanmasını ve gastrik motiliteyi artırır. Gastrik ghrelin salgılanması nutrisyonel ve hormonal faktörlerce düzenlenir. Açlıkta artan plazma ghrelin düzeyi yemeklerden sonra özellikle glukoz ve yüksek yağ oranı olan yiyeceklerden sonra azalır (45,106). Ancak midenin su ile şişirilmesi ya da ekspansiyonu ghrelin seviyesini etkilemezken (107), düşük proteinli diyet ise plazma ghrelin seviyesini artırır, yüksek yağlı diyet ise azaltır (106). Ghrelin düzeyleri gün içerisinde öğün saatlerine göre değişiklik gösterir; öğün öncesi artar, yemeği takiben birinci ya da ikinci saatte düşer (45). Ghrelin salgısını azaltan inhibitör sinyaller ise leptin ve büyüme hormonudur (106).

#### 2.9.2.4. Kardiyovasküler etkileri

Ghrelinin intravenöz injeksiyonu insanlarda kan basıncını azaltır. Bolus olarak intravenöz uygulanması kalp hızını değiştirmeksizin ortalama kan basıncını düşürür (108). Kronik kalp yetmezliği olan ve ghrelinle tedavi edilen kemirgenlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kardiyak output, stroke volüm ve sol ventrikül fonksiyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ghrelin sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak kaşeksiyi iyileştirir (109). Negatif enerji balansında ghrelin salınımı artar.

İlave olarak, deneysel negatif enerji dengesi oluşturulan, streptozotosin'e bağlı diyabet geliştirilen farelerde preproghrelinin mRNA ekspresyonu ve ghrelin salgılanmasının çok kuvvetle arttığı saptanmıştır (37)

#### 2.9.2.5. Ghrelin ve insülin salgılanması

Pankreatik ghrelin ekspresyonunun tanımlanması ve ghrelin salgısının dağılımı tartışmalıdır. Ghrelinin insülin üzerindeki rolü de aynı şekilde tartışmalıdır. Ghrelinin bazı çalışmalarda insülin salgılanmasını inhibe ettiği bazı çalışmalarda da uyardığı gösterilmiştir (110,111). Bu farklılıkların nedeni çalışmaların şekli ve / veya uygulama alanlarının değişikliğine bağlı olabilir. Plazma ghrelin ve insülin seviyeleri kan glukoz seviyesinden etkilenir; yüksek glukoz değerleri ghrelin salgılanmasını baskılar ve insülin salgılanmasını uyarır. Bu yüzden çalışmalardaki glukoz değerleri önemlidir (88).

#### 2.9.2.6. Ghrelinin diğer etkileri

Ghrelin düzeyleri insanlarda cinsiyetlere göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Ayrıca, çocuklar ile yetişkinler arasında ghrelin seviyelerinde fark olmadığı ortaya çıkarılmıştır (112). Sonuç olarak, ghrelin düzeyleri, cinsiyet ve pubertal durumdan bağımsız, ancak vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (37). Ghrelin ekspresyonunun açlıkta ve benzer şekilde anoreksiya nevrozunda arttığı tespit edilmiştir (45,113). Ghrelin yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak; prolaktin salgısını doğrudan somatotrop hücreleri etkilemek yoluyla hafif düzeyde arttırmaktadır. Hipotalamohipofizeadrenal aksı ise vasopressin ve kortikotropin salgılatıcı hormona benzer biçimde ACTH ve kortizol salgısını düzenlemektedir (95). Ayrıca ventriküllere ghrelin injeksiyonu pulsatil LH (Lüteinize Edici Hormon) salgılanmasını inhibe ederek, hipofizer gonadal aksı etki göstermekte, ek olarak testiküler steroidogenezi ve leyding hücrelerinde testesteron salgısını düzenlemektedir (114). Uyku ve davranış, immün sistem ve neoplastik hücrelerin proliferasyonunun düzenlenmesi üzerine de etkisi bulunmaktadır (115).

Araştırmalar kronik ghrelin uygulamasının yiyecek alımını arttırarak obeziteye neden olduğunu göstermiştir (44,97). Ancak yapılan tüm çalışmalarda obezlerde ghrelin seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (92,102). Obezlerde insülin ve leptin artışının ghrelinin azalmasında etkili olduğu düşünülmektedir (102). Açlık plazma ghrelin seviyeleri insülin ve leptinle ters bağlantı göstermektedir (102,116,117). Ancak halen obezite patogenezinde ghrelinin rolü anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, obezlerle zayıf olgular karşılaştırıldığında; obezlerde yemek sonrası ghrelinin hızlı düşüş göstermediğini, salgılanmasının düzensiz olduğunu iddia etmişlerse de bu düşünce henüz kanıtlanamamıştır (37). Ayrıca plazma ghrelin konsantrasyonu geceleri artış gösterir (118). Bu artış obezlerde körelmiştir (37). Obez hastalarda diyet tedavisi sırasında %17 kilo kaybı olduğunda, plazma ghrelin düzeylerinin %24 arttığı tespit edilmiştir. Ghrelin düzeylerindeki bu yükselme obez olgularda diyet tedavisinin sürekli liğine, kilo verilmesindeki devamlılığın zorluğuna neden olabilir. Mide bypass operasyonlarından sonra ghrelin düzeylerinin %65 oranında düşüşü gösterilmiştir (105). Anoksiya nevrozalı hastalarda plazma ghrelin seviyeleri çok yükselir ve tedavi edildikten sonra kilo alımı ile beraber normal seviyelerine dönerler (46,119). Bulimia nevrozalı hastalarda da ghrelin seviyesi yükselir (120). Obezlerde büyüme hormonu salgısı da bozulmuştur (37), obezlerde ghrelin seviyelerindeki düşüşün bu bozukluğa neden olduğu düşünülmektedir (63). Dışardan verilen büyüme hormonu midedeki ghrelin mRNA ekspresyonunu ve plazma ghrelin konsantrasyonunu azaltır, ama midedeki ghrelin depolarını etkilemez (121). Bu sonuç hipofizdeki büyüme hormonunun midedeki ghrelin üretimi üzerinde feedback etkisi olduğunu göstermektedir (122). Genetik obezite sendromlarından olan Prader–Willi, 15. kromozom q11-13 bölgesindeki 1 veya daha fazla %70-75 paternal ve %20-25 maternal genlerin kaybı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Hiperfaji ve tedavi edilmemiş olgularda ciddi morbidite ve mortalitesi olan olan ilerleyici obezite ile seyreder. Bu sendromda plazma ghrelin seviyeleri yüksektir (123). Prader–Willi’de hiperfajinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı araştırmacılar ghrelin seviyelerindeki yükselmenin hiperfajiye neden olabileceğini öne sürmüşler ve yapılan birkaç alışma Prader–Willi sendromlu olgularda ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (116,123).

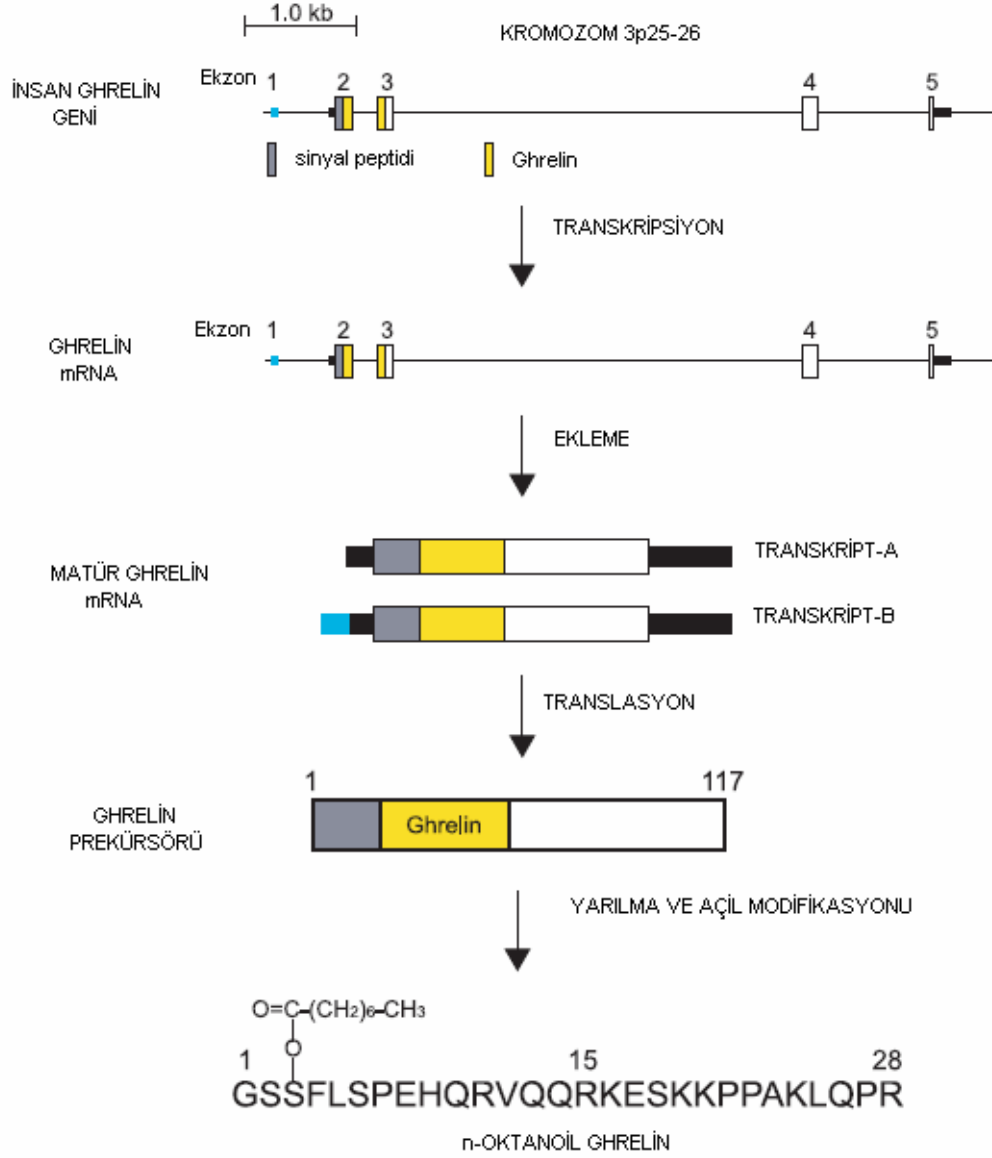
## 2.10. Ghrelin Gen Polimorfizmi ve Obezite

Ghrelin geni 3p25-26. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve bu bölgenin yeme davranışı, vücut yağ yüzdesi ve total kolesterol düzeyleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (124). İnsan ghrelin geni 5 ekzondan oluşmaktadır. İlk ekzon 5' bölgesinde kodlanmıştır ve çok kısadır. Transkript A insan ghrelin mRNA'sının in vivo asıl formudur. Bu mRNA 117 aminoasitli ghrelin prekürsörüne (preproghrelin) dönüşür. Proteaz enzimi ile yarıma ve açıl modifikasyonu sonucu 28 aminoasitli aktif ghrelin peptidine dönüşür. 28 aminoasitli fonksiyonel ghrelin peptidi ekzon 1 ve ekzon 2 de kodlanmıştır (88).

Gen polimorfizmleri genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasındaki farklılıkları gösterdiği tek baz çifti değişiklikleridir (125). Ghrelin geni obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için kabul edilebilir bir aday genidir. 51, 72 ve 90. kodonlarda meydana gelen mutasyonların obezite ile ilgili olduğunu rapor eden çalışmalar vardır (9-11). Ghrelin geni ile ilgili en az 3 polimorfizm bildirilmiştir. Bunlar Arg51Gln, Leu72Met ve Gln90Leu'dir (9,11). Ghrelin genindeki mutasyonlar ghrelin proteininde defekte ya da inaktivasyonuna ve büyüme hormonu salgılanmasında ve enerji dengesinde değişikliğe neden olabilir (126). Ancak Vivenza ve ark.'nın (127) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada ghrelin genindeki polimorfizimlerin total ghrelin salınımına, yiyecek alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesine ya da endokrin fonksiyonlara etkisi olmadığını göstermişlerdir (127). Preproghrelin geninin 72. kodonunda (Leu72Met) meydana gelen mutasyon matür ghrelinin kodon bölgesinin dışındadır (124). 96 obez ve 96 obez olmayan hastanın katıldığı bir çalışmada 15 obez ve 12 kontrol grubu hastasında Leu72Met polimorfizmi saptanmıştır. Ancak fonksiyonel olarak önemi anlaşılamamıştır. Bu verilerle Leu72Met polimorfizminin çocuklarda erken gelişen obezite ve glukoz bağımlı insülin salgılanmasını düzenlemekle ilgili olabileceği düşünülmüştür (10,11). Ancak yapılan bir çalışmada da preproghrelin Met72 taşıyanlarda yağ birikimine karşı koruyucu olduğunu ve metabolik değişiklikler ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (128). Leu72Met polimorfizmi sonucunda matur ghrelinde yapısal olarak bozukluk olmamasına rağmen, mRNA'nın kararlılığındaki değişiklikler ghrelin sekresyonu veya aktivitesinde değişikliklere neden olur. Yakın

dönem çalışmalarında Leu72Met polimorfizminin diabetik ve nondiyabetiklerde görülme oranında fark görülmemiştir. Leu72Met polimorfizminin ile T2DM ve komplikasyonları arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak, serum kreatinin seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. T2DM lu ve Leu72Met polimorfizmi olanlarda serum kreatinin seviyesi diyabetik olmayanlara göre düşük bulunmuştur. Bu hastalarda diyabetik Leu72Met polimorfizmi diyabetik nefropatinin prognozu açısından belirleyici olabilir (126,129). Normal yapıdaki ghrelinin majör etkisi yiyecek alımı üzerinedir. Leu72Met polimorfizmi sonucunda ghrelinin fonksiyonları bozulacağından yeme bozukluğuna neden olacağı düşünülerek anorexia nervroza ve bulimia gibi yeme bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalar ile Leu72Met polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (12). Ancak 2006 yılında Japonların yaptığı bir yayında Leu72Met polimorfizminin bulimia nervroza için yatkınlık oluşturabileceği sonucuna varmışlardır (130). Bir başka çalışmada da Leu72Met polimorfizminin bazal ghrelin salınımına etkisi olmadığı ve 72Met aleli taşıyan obez çocukların sadece Leu72 aleli taşıyanlara göre VKİ'lerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). 40-79 yaş arası Japonlarla yapılan bir çalışmada Leu72Met sıklığı %32.7 olarak bulunmuş ve 72Met aleli taşıyanların vücut ağırlığının ve bel çevresi ölçümlerinin daha fazla olduğunu gözlemişler, ancak polimorfizimlerle lipiid profili, açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (131). Finlandiyalıların erişkinlerde yaptığı bir çalışmada da 72Met aleli taşıyanların daha fazla T2DM olduklarını saptamışlar ve Met72 alelinin defektif ilk faz insülin salınımına neden olarak T2DM'a neden olabileceğini düşünmüşlerdir (132). Ancak, İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise Met72 aleli taşıyanların insülin direncine karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir (13). İtalya'da 300 obez ve 200 normal kilolu çocuğun dahil edildiği bir çalışmada ghrelin gen Leu72Met polimorfizminin özellikle de Met72 alelini taşıyanların Leu72 aleli taşıyanlara göre daha erken yaşta obez olabilecekleri kanısına varılmıştır (14).

Leu72Met polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalardan çıkan farklı sonuçlar bu polimorfizm üzerinde daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4: İnsan ghrelin geninden aktif peptid oluşumu (88).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya; Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında obezite tanısı ile izlenmekte olan yaşları 5-15 yıl arasında değişen 89 çocuk alındı. Normal boy ve kiloda, sağlıklı, yaş ve cins olarak hasta grubu ile uyumlu 96 çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya alınan vakaların yaşının belirlenmesinde doğum tarihi ve nüfus cüzdanı bilgileri esas alındı. Özgeçmiş ve soy geçmişlerine ait bilgiler ebeveynlerden elde edildi. Genetik ya da metabolik hastalığı olanlar, sendromik obez hastalar, kan değerini etkileyebilecek kronik hastalığı olan ve ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

5 yaşından önce obezite gelişenler erken obez olarak, doğum kilosu 4000 gram'dan fazla olanlar LGA (Large for Gestational Age) ve doğum kilosu 2500 gram'dan düşük olanlar SGA (Small for Gestational Age) olarak kabul edildi (133,134).

Fizik incelemede boy ölçümü için Harpenden Stadiometresi, vücut ağırlığı değerlendirilmesi için SEKA ® marka tartı kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların boy ölçümü ayakbaları çıkartılmış, ayakları bitleştirilmiş, sırtları duvara yaslanmış ve dik pozisyonda ölçüldü. Tartılırken üzerlerinde ince bir giysi olmasına dikkat edildi. Boy ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesinde O. Neyzi ve ark.'nın 2008 yılında belirledikleri Türk çocuklarında büyüme ve gelişme normları kullanıldı (27). Ağırlık (kg) / Boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak VKİ hesaplandı. VKİ persentil eğrisine göre 95. persentilin üzerinde olan çocuklar obez olarak kabul edildi. Çocukların bel çevresi dik pozisyonda karınları serbest bırakılmış halde iken göbek çukuru hizasından expiryum sonunda elastik olmayan mezuro ile ölçüldü (135). Bel / kalça oranı hesaplandı.

Kan basıncı 30 dakikalık dinlenme sonrası oturur durumda, sağ koldan ve kolun 3/4'ünü saran yaylı (aneroid) tansiyon aleti (ERKA®) ile ölçüldü. Yaş, cins ve boya göre %95 in üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (80).

### 3.2. Metabolik Sendromun Tanımlanması

Çalışmamızda metabolik sendrom için WHO ve NCEP tanı kriterlerinden faydalanıldı (6).

WHO kriterlerine göre birinci kritere ek olarak diğer üçünden ikisinin olması ile metabolik sendrom tanısı kondu.

1. **Açlık glukoz  $\geq 110$  mg/dl** veya bilinen **tip 2 DM** veya **hiperinsülinemi**
2. **Kan Basıncı:** Yaş, cins ve boya göre %95'in üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (80).
3. **Santral obezite:** VKİ  $\geq 30$ , bel çevresi  $\geq 102$  (erkek) (135).
4. **Dislipidemi:** Trigliserid:  $\geq 150$  mg/dl, HDL: erkek  $<40$  mg/dl, kız  $<50$  mg/dl  
NCEP kriterlerine göre aşağıdakilerden üçünün olması ile metabolik sendrom tanısı kondu.

1. **Santral obezite:** VKİ  $\geq 30$ , bel çevresi  $\geq 102$  (erkek) (135).
2. **Trigliserid:**  $\geq 150$  mg/dl
3. **HDL:** Erkek  $<40$  mg/dl, kız  $<50$  mg/dl
4. **Kan Basıncı:** Yaş, cins ve boya göre %95'in üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (80).
5. **Açlık kan glikozu:**  $\geq 110$  mg/dl

Kan örnekleri 12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00-08:30 arasında alındı. Ghrelin düzeyi ölçümü için edtalı tüpe alınan 2 cc'lik venöz kan örnekleri aprotinin (500U/ml) eklendikten sonra 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı (136). 15 dakika 1600 g de 4°C de soğuk santrifüj edildi. Ayrılan plazma örnekleri ölçüm gününe kadar -80°C de saklandı.

Kan şekeri, lipit ve insülin analizleri için 3 cc'lik venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüpüne alındıktan sonra 5 dakika 3500 rpm de santrifüj edildi ve aynı gün içinde biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

### **3.3. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü**

Alınan kan örnekleri elektrokemiluminesans İmmün Assay (ECLIA) Sandiviç yöntemi ile Roche Elecsys 2010 cihazında aynı firmaya ait insülin kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

### **3.4. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci HOMA indeksi (homeostasis model assessment of insulin sensitivity) [HOMA-IR = insülin (mU/l) × glikoz (mmol/ L/22.5) ]formülü kullanılarak hesaplandı ve 2.7'nin üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi (73).

### **3.5. Serum Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin Ölçümü**

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçümle glukozoksidaz yöntemi ile Roche/Hitachi modüler P cihazında (Switzerland) aynı firmanın glukoz kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

### **3.6. Serum HDL Düzeylerinin Ölçümü**

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçümle Roche/Hitachi Modüler P cihazında (Switzerland) Roche Cobas HDL plus 3. kuşak kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

### **3.7. Serum LDL Düzeylerinin Ölçümü**

Alınan kan örnekleri homojen kolorimetrik enzim testi ile Roche/Hitachi Modüler P cihazında (Switzerland) aynı firmanın LDL-C plus 2. kuşak kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

### **3.8. Serum Trigliserit Düzeylerinin Ölçümü**

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçüm ile Roche/Hitachi Modüler P cihazında (Switzerland) aynı firmanın trigliserit kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

### **3.9. Serum Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü**

Alınan kan örnekleri enzimatik kolorimetrik ölçüm ile Roche/Hitachi Modüler P cihazında (Switzerland) aynı firmanın kolesterol kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

### **3.10. Plazma Ghrelin Düzeyi Ölçümü**

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. Plazma ghrelin düzeyleri Ghrelin DRG Ghrelin (human) ELİSA kiti (DRG International Inc., USA ) ile Biotek firmasına ait Bio-Tek 957 Medikal Cihazları LTC. ŞTİ (USA) cihazında kompetitif enzim immunassay yöntemi ile çalışıldı.

### **3.11. Ghrelin Gen Leu72Met Polimorfizmi**

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Genetik Tıp Bilimleri Laboratuvarında çalışıldı.

#### **3.11.1. Periferik kandan DNA elde edilmesi**

Hasta ve kontrollerden CBC tüpüne 2 cc kan alınmış ve DNA bu kandan, E.Z.N.A<sup>®</sup> Blood DNA İzolasyon Kiti (Kat. No: D3392-02) kullanılarak elde edilmiştir. Kit içinde bulunan ve 1.5 ml hacme sahip tüplerin içine konan 250 µl kan üzerine 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 15 µl proteaz enzimi eklenmiş ve bu karışım 10 saniye vortekslelendikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe

edilmiştir. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklenmiş ve HiBind® DNA spin kolona aktarılmıştır. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüjlendikten sonra, alttaki tüp atılarak yeni tüp konmuş ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edilmiştir. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl Wash Buffer eklenmiş ve 1 dakika santrifüjlenmiştir. Wash Buffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden önceden 70 °C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl Elution Buffer eklenmiştir. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl Elution Buffer konmuş ve son kez 10.000 devir/dak ile 1 dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarılmış ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edilmiştir.

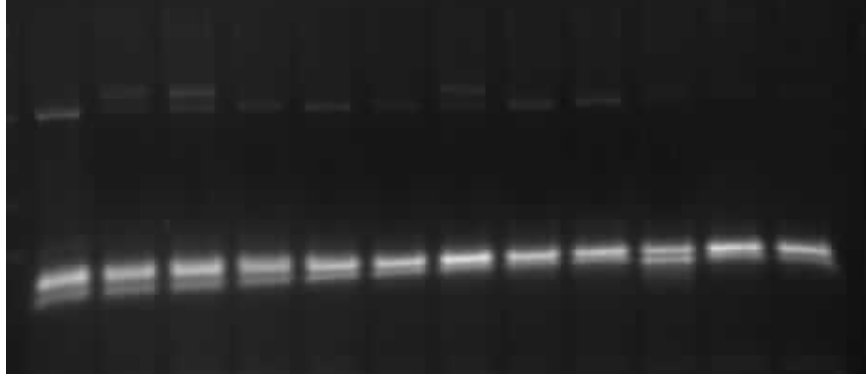
### **3.11.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilgili gen bölgesinin amplifikasyonu**

#### **3.11.2.1. Ghrelin geni polimorfizmi**

Ghrelin geninin bir SNP olan ve BsrI enzimi için bir kesim bölgesi yaratan A/C polimorfizmine bakılmıştır. Araştırılmakta olan gen bölgesi GHR-F: 5'- GCT GGG CTC CTA CCT GAG C -3' ve GHR-R: 5'- GGA CCC TGT TCA CTG CCA C -3' primer çifti kullanılarak amplifiye edilmiştir. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 2.5 pmol, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl<sub>2</sub> (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 2 unit Taq DNA polimeraz ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanılmış, PCR cihazına yüklenen ve 95°C'de 3 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 32 döngü; 95°C'de 30 saniye denaturasyon, 60°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama sağlanmış; 618 baz çifti (bp) boyunda ürün elde edilmiştir.

PCR sonrası elde edilen 618 bp uzunluğundaki amplifikasyon %2'lik agaroz jel elektroforezi ile görülmüş, ardından BsrI enzimi için kesim bölgesi varsa 3 Unit MspI enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37°C'lik su banyosunda inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jelde 130 mV güç ile yaklaşık bir saat

yürütüldükten sonra, enzim ile kesilmişse (A) 500 ve 118 baz çifti; kesilmemişse (C) 618 baz çifti boyunda bant olarak değerlendirilmiştir.



**Şekil 5:** Ghrelin gen agaroz jel görüntüleme cihazı ile elde edilen fotoğrafı.

### **3.12. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam**

Araştırmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu çalışmadan önce imzalatılmıştır. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul tarafından 06/12/2007 tarihli toplantısında onaylanmıştır (Belge no:2007/09 sayı:14).

### **3.13. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS for Windows version 11,0 (SPSS Inc, Chicago, USA) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Ölçüme dayalı değişkenlerin gruplar arası farkının incelenmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), kategorik değişkenlerin dağılım farklılıklarının incelenmesinde ki-kare analizi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Ortalamalar arasındaki fark  $p < 0.05$  ise anlamlı kabul edildi. Metin içinde sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak yazıldı.

## 4. BULGULAR

### A. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

#### A1. Yaş, cinsiyet dağılımı ve antropometrik özellikler

Çalışmaya 89 obez, 96 normal kilolu olmak üzere olan toplam 185 çocuk katıldı. Hasta grubundaki çocukların 42'si erkek (%47.1), 47'si kız (%52.8); kontrol grubundaki çocukların 56'sı erkek (%58.3), 40'ı kız (%41.6) idi. Çalışmaya katılan olguların yaşları 5 ile 14.8 arasında değişmekte idi. Gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

Obez çocukların VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça, bel/boy oranı ve rölatif ağırlıkları kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş, cins dağılımı ve antropometrik özellikleri.

	Hasta grubu (n=89)	Kontrol grubu (n=96)	P
Yaş (yıl)	10.8±2.5	10.1±2.5	AD*
Cins	Kız	47 (%52.8)	AD
	Erkek	42 (%47.1)	
Rölatif ağırlık (%)	152.1±19.7	99.7±12.3	0.01
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	29.7±4.7	17.3±2.6	0.01
Bel çevresi (cm)	93.1±13.8	61.8±9.4	0.01
Kalça çevresi (cm)	103.5±13.2	72.7±11.2	0.01
Bel/kalça oranı	0.9±0.06	0.85±0.05	0.01
Bel/boy oranı	0.61±0.06	0.46±0.05	0.01

\*AD: Anlamlı Değil

## A2. Doğum kilosu ve gruplar arası farklılıklar

Obez olgularda doğum kilosu ortalama 3386.3 gr iken kontrol grubunda 3289.1 gr olarak bulundu. Obez çocuklarda doğum kilosu ortalaması kontrol grubundan daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Obez çocukların 37'sinde (%41.6) obezite 5 yaşın altında başlamıştı. Düşük doğum ağırlığı açısından gruplar arası karşılaştırmada obez olgularda 10 (%11.2), kontrol olgularda 11 (%11.5) çocuğun düşük doğum ağırlıklı olarak dünyaya geldikleri öğrenildi. Düşük doğum ağırlığı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Obez çocukların 20'sinde (%22.5), kontrol grubunda yer alan çocukların ise 9'unda (%9.4) iri doğum ağırlığı öyküsü vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

## A3. Anne, baba obezitesi açısından gruplar arası farklılıklar

Çalışmada yer alan çocukların tek başına anne veya babalarının obez olması açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Fakat obez çocuklarda anne babanın her ikisinin de obez olma sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Anne, baba obezitesi açısından gruplar arası farklılıklar.

	Hasta Grubu (n=64)	Kontrol Grubu (n=67)	P
<b>Annede obezite</b>	16 (%18)	24 (%25.0)	AD*
<b>Babada obezite</b>	13 (%14.6)	21 (%20.8)	AD*
<b>Her iki ebeveynde obezite</b>	35 (%39.3)	23 (%24.0)	0.05

\*AD: Anlamlı değil

#### A4. Kan basıncı değerleri ile gruplar arası farklılıklar

Obez çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). Hasta grubunda 13 (%14.1), kontrol grubunda 3 (%3) çocukta hipertansiyon saptandı.

**Tablo 6:** Hasta ve kontrol grubundaki çocukların kan basıncı değerleri.

	Hasta Grubu (n=89)	Kontrol Grubu (n=96)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117.1±16.7 (80-170)	100.7±11.7 (80-135)	0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79.1±10.5 (55-110)	66.5±10.4 (40-100)	0.001

\*Değerler ortalama±standart sapma, (minimum ve maksimum) olarak verilmiştir.

#### A5. Açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR ve gruplar arası farklılıklar

Gruplar arası karşılaştırmada açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Gruplar arasında açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri arasındaki farklılıklar.

	Hasta Grubu (n=89)	Kontrol Grubu (n=96)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	89.1±7.3 (71-106)	86.4±7.4 (50-99)	0.013
İnsülin (IU/ml)	19.07±11.3 (4.8-68.8)	6.8±4.3 (1.89-18.7)	0.01
HOMA-IR	4.2±2.7 (0.97-17.8)	1.6±1.7 (0.04-11.1)	0.01

\*Değerler ortalama±standart sapma, (minimum ve maksimum) olarak verilmiştir.

## A6. Lipid profili açısından gruplar arası farklılıklar

Gruplar arası karşılaştırmada LDL ve trigliserit değerleri obez çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL değerleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında total kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubundaki çocukların lipid profili.

	Hasta Grubu (n=89)	Kontrol Grubu (n=96)	P
Trigliserit (mg/dL)	119±49 (25-299)	85.6±42.4 (23-281)	0.01
Total kolesterol (mg/dL)	152.6±29.6 (33-224)	150.7±29.9 (102-284)	AD*
HDL (mg/dL)	46.3±11.1 (25-79)	52.9±11.4 (25-84)	0.01
LDL (mg/dL)	85.3±23.3 (18-143)	79±24.3 (37-184)	0.02

\*Değerler ortalama±standart sapma, (minimum ve maksimum) olarak verilmiştir.

\*AD: Anlamlı değil

## A7. Ghrelin düzeyleri ile gruplar arası farklılıklar

Çalışmada yer alan obez çocuklarda ortalama açlık ghrelin düzeyi  $950.7±113.1$  ng/mL iken, kontrol grubunda yer alan çocuklarda  $1006.9±75.1$  ng/mL idi. Gruplar arası karşılaştırmada açlık ghrelin düzeyleri obez çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

## A8. Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı

Obez olgular metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde WHO kriterlerine göre 12 (%13.4), NCEP kriterlerine göre 18 (%20.2) olguda metabolik sendrom saptandı. Her iki kritere göre birlikte değerlendirme yapılarak 89 obez olgudan 22'si (%24.7) metabolik sendromlu kabul edildi.

### A9. Metabolik sendrom ve erken obezite arasındaki ilişki

Metabolik sendromlu olgularda erken başlangıçlı obezite %54.5, metabolik sendrom olmayan obez çocuklarda ise %38.8 sıklıkta bulundu. İki grup arasında erken obezite açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Metabolik Sendrom ve erken obezite arasındaki ilişki.

	Metabolik Sendrom	
	Yok	Var
Erken Obezite var	26 (%38.8)	12 (%54.5)
Erken Obezite yok	41 (%61.2)	10 (%45.5)
Toplam	67 (%100)	22 (%100)

### A10. Metabolik Sendrom ve LGA arasındaki ilişki

İri doğum ağırlığı açısından karşılaştırma yapıldığında MS pozitif obez çocuklarla MS (-) obez çocuklar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

SGA doğum ve anne baba obezitesi açısından yapılan karşılaştırmada metabolik sendromlu olgular ile diğer obez olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10:** Metabolik Sendrom ve LGA arasındaki ilişki.

	LGA	
	Var	Yok
MS negatif obez olgular	15 (%75)	52 (%75.3)
MS pozitif obez olgular	5 (%25)	17 (%24.7)
Toplam	20 (%100)	69 (%100)

**A11. Metabolik sendrom pozitif ve metabolik sendrom negatif olgular arasında antropometrik ölçümler ve laboratuvar verilerinde saptanan farklılıklar**

Metabolik sendromlu çocukların VKİ, RA, bel çevresi değerleri ve ortalama sistolik/diyastolik kan basınçları diğer obez çocuklardan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo11).

**Tablo 11:** Metabolik sendrom pozitif ve metabolik sendrom negatif olgular arasında antropometrik ölçümlerde saptanan farklılıklar.

	<b>MS pozitif olgular (n=67)</b>	<b>MS negatif olgular (n=22)</b>	<b>P</b>
<b>VKİ (kg/boy<sup>2</sup>)</b>	32.60±4.8	28.8±4.4	0.01
<b>RA</b>	162.1±22.3	148.8±17.9	0.006
<b>Bel çevresi (cm)</b>	101.0±15.1	90.6±12.5	0.002
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	132.5±21.3	112.1±11.2	0.001
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	85.0±12.7	77.2±9.1	0.002

\*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Metabolik sendromlu çocuklarda insülin, HOMA-IR, trigliserit değerleri diğer obez çocuklardan anlamlı yüksek iken, HDL kolesterol değerleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Metabolik sendrom pozitif ve metabolik sendrom negatif olgular arasında laboratuvar verilerinde saptanan farklılıklar\*

	MS pozitif olgular (n=22)	MS negatif olgular (n=67)	P
Glukoz	90.60±8.1	88.8±7.1	AD*
İnsülin	26.9±13.4	16.5±9.4	0.0001
HOMA-IR	6.1±3.6	3.7±2.2	0.001
Trigliserit	156.2±60.5	106.9±37.8	0.001
Total Kolesterol	159.9±32.7	150.2±28.4	AD
HDL Kolesterol	40.7±9.8	48.1±11.1	0.006
LDL Kolesterol	88.1±25.7	84.5±22.6	AD
Ghrelin	932.7±135.1	958.3±103.3	AD

\*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

\*AD: Anlamli değil

### A12. Ghrelin gen polimorfizmi açısından gruplar arası farklılıklar

Her iki grup arasında ghrelin gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13:** Hasta ve kontrol grubunda ghrelin gen polimorfizminin dağılımı.

	Hasta Grubu (n=89)	Kontrol Grubu (n=96)	P
AA	68 (%76.4)	70 (%72.9)	0.74
AC	21 (%23.5)	26 (%27.8)	

### A13. Ghrelin gen alel sıklığı ile gruplar arası farklılıklar

Her iki grup arasında ghrelin gen alel sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo14).

Metabolik sendromlu 22 olgunun 17'si (%77.3) AA, 5'i AC (%22.7) polimorfizmi taşımaktaydı. Ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi açısından metabolik sendromlu olgular ile diğer obez olgular arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi ile anne baba obezitesi, doğum ağırlığı, erken başlangıçlı obezite ve hipertansiyon varlığı arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14:** Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ghrelin gen alel sıklığı.

	Hasta Grubu (n=178)	Kontrol Grubu (n=192)	P
A	157 (%88.2)	166 (%86.5)	0.94
C	21 (%11.8)	26 (%13.5)	

## B. Korelasyon Analizleri

### B1. Antropometrik ölçümler, kan basıncı ile laboratuvar verileri arasındaki korelasyon analizleri

Bel çevresi ile VKİ ( $r=0.92$ ,  $p=0.001$ ), sistolik kan basıncı ( $r=0.59$ ,  $p=0.001$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=0.53$ ,  $p=0.001$ ) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Bel çevresi ile LDL ( $r=0.15$ ,  $p=0.04$ ) ve trigliserit ( $r=0.38$ ,  $p=0.001$ ) arasında pozitif; bel çevresi ile HDL ( $r=-0.28$ ,  $p=0.001$ ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. Bel çevresi ile total kolesterol ( $r=0.05$ ,  $p=0.5$ ) düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Ghrelin düzeyleri ile VKİ ( $r=-0.30$ ,  $p=0.006$ ), RA ( $r=-0.26$ ,  $p=0.02$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0.25$ ,  $p=0.03$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=-0.265$ ,  $p=0.006$ ) ve bel çevresi ( $r=-0.27$ ,  $p=0.02$ ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

Ghrelin düzeyleri ile doğum ağırlığı, açlık kan şekeri, insülin, trigliserit, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

**Tablo 15:** VKİ, bel çevresi, sistolik/diyastolik kan basıncı ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon.

	<b>VKİ</b>	<b>Bel Çevresi</b>	<b>Sistolik kan basıncı</b>	<b>Diyastolik kan basıncı</b>
<b>İnsülin</b>	<b>0.402</b> <b>0.001</b>	<b>0.921*</b> <b>0.001</b>		
<b>HOMA-IR</b>	<b>0.359</b> <b>0.001</b>	- -	<b>0.582*</b> <b>0.001</b>	<b>0.530*</b> <b>0.001</b>
<b>Trigliserit</b>	0.398* 0.001	<b>0.380*</b> <b>0.001</b>	<b>0.250*</b> <b>0.001</b>	<b>0.145*</b> <b>0.05</b>
<b>Total Kolesterol</b>	0.057 0.441	0.046 0.534	-0.050 0.498	0.022 0.764
<b>HDL Kolesterol</b>	-0.328* 0.001	-0.278* 0.001	-0.243* 0.001	-0.140 0.058
<b>LDL- Kolesterol</b>	0.211* 0.004	<b>0.153</b> <b>0.037</b>	0.034 0.646	0.119 0.106
<b>Ghrelin</b>	<b>-0.299*</b> <b>0.006</b>	<b>-0.266*</b> <b>0.016</b>	<b>-0.244*</b> <b>0.027</b>	<b>-0.265**</b> <b>0.006</b>

\*İstatistiksel olarak anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Obezite, genlerin ve çevresel nedenlerin etkileşimi ile oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır (29). Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi gösterilmiştir (136). Obez çocukların ebeveynlerinde de obezite insidansı yüksek bulunmuştur. Her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma ihtimali %80, sadece biri obez ise %40, ikisi de obez değilse %7 olarak bulunmuştur (60). Biz de çalışmamızda obez çocuklarda anne ve babanın her ikisinin de obez olma yüzdesinin normal kilolu çocuklardan anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Bu durum her iki ebeveynin de fazla kilolu olmasının çocuklarında obezite riskini arttırdığını düşündürmektedir.

Düşük ve yüksek doğum tartıları çocukluk ve erişkin dönemi obezitesinde bir risk faktörü olarak görülmektedir (66). Bizim çalışmamız da düşük doğum ağırlığı sıklığı obez ve normal kilolu çocuklarda farklı bulunmadı. Ancak, LGA ile doğan çocuklarda obezitenin sıklığı anlamlı yüksek olarak saptandı. 1999 yılında Hediger ve ark.'nın (66) çalışmasında 3-6 yaş arasındaki 3192 SGA, LGA ve normal kilolu çocuklar karşılaştırılmış. LGA olarak doğan çocukların erken çocukluk döneminde yağ dokusunun arttığı gösterilmiş ve intrauterin büyümenin erken çocukluk dönemindeki boyutlarla ilişkili olduğu ve obezite için risk oluşturabileceği düşünülmüştür (66). 2008 ocak ayında İsviçre'de 2453 olgu ile yapılan COMPASS çalışmasında da doğum kilosunun adolesan dönemdeki vücut kompozisyonu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (138).

Çalışmamızda obez çocuklardaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı yüksek olduğunu ve VKİ ile kan basıncı değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. 2006 yılında İtalya'da 532 adolesan ile yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde VKİ ile kan basıncı arasında pozitif korelasyonu gösterilmiştir (139)

Çalışmamızda aynı zamanda obez çocuklarda VKİ ile LDL arasında pozitif, HDL arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterildi. 1991 yılında 3311 çocuk ve genç erişkin ile yapılan bir çalışmada çocuklarda obezite ile serum total kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL düzeyleri arasında pozitif ve HDL ile negatif ilişki olduğunu bildirmiştir (140).

Bel çevresi vücudun üst kısmındaki yağ miktarını gösterir. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir ve metabolik sendrom ile korelasyon gösterir. Çocuklarda vücut kompozisyonunun ölçümü için kolay, ucuz, noninvaziv ve geniş çevrelerce kabul edilebilen bir yöntemdir. Bel çevresi değerleri ülkeden ülkeye, aynı ülkenin değişik bölgelerinde değişkenlik gösterir. Bel çevresindeki bu değişkenliğin genetik ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda Türk çocukları için belirlenen bel çevresi persantilleri kullanıldı (135). 2008 yılında Blaha ve ark.'nın yaptığı T2DM olan 164 erişkin hastanın katıldığı çalışmada tek başına bel çevresinin metabolik sendrom gelişimi için riski belirleyen önemli bir parametre olduğunu saptamışlardır (141). Hirschler ve ark.'nın 40 obez, 28 şişman ve 16 normal kilolu çocuk ile yaptığı bir başka çalışmada da bel çevresi ile kan basıncı, HOMA-IR ve lipidler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (142). Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer yayınlarla uyumlu olarak obez çocuklarda bel çevresi ile glukoz, insülin, HOMA-IR, trigliserit, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif, bel çevresi ile HDL kolesterol ve ghrelin arasında ise negatif anlamlı korelasyon saptadık

Yaptığımız çalışmada, literatürdeki diğer yayınları destekler şekilde, ghrelin obez çocuklarda kontrol grubundaki normal kilolu çocuklara göre daha düşük bulundu. Wren ve ark. sağlıklı normal kilolu erişkin gruba intravenöz ghrelin vererek plasebo ile karşılaştırdığında, ghrelin alanlarda yiyecek alımının çok arttığını göstermişlerdir (44). Yapılan çalışmalarda plazma ghrelin düzeyi obez çocuklarda düşük bulunmuştur (112,143). Tschöp ve ark. obez erişkinlerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (143). Bellone ve ark. ise obez çocuklarda ghrelin seviyesinin normal kilolulara göre düşük olduğunu göstermişlerdir (112).

Çalışmamızda obezite derecesi arttıkça ghrelin seviyesinin düştüğü görüldü ve ghrelin ile VKİ arasında negatif korelasyon saptandı. Ghrelin seviyesinin obezlerde düşük saptanırken, anoreksiya nevroza da daha yüksek saptanmasının temelinde ghrelin seviyesinin düzenlenmesinde negatif geri beslenme mekanizmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Sonuçta, obezitede pozitif enerji dengesi mevcuttur ve bunun sonucunda da ghrelinin baskılandığı düşünülmektedir. Obezlerde ghrelinin baskılanmasından aynı zamanda insülin düzeyi de sorumlu

tutulmaktadır (116,117). Saad ve ark. diyabetik olmayan sağlıklı erişkinlerde insülin infüzyonunun 30. dakikasında ghrelin seviyesinin düştüğünü ve insülin kesildikten 90 dakika sonra ghrelin seviyelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir (117). Pöykkö ve ark. yaptığı bir çalışmada düşük ghrelin düzeyleri ile T2DM ve insülin direncinin birliktelik gösterdiğini saptamışlardır. Aynı zamanda ghrelin ile kan basıncı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (144). Teorik olarak, düşük ghrelin düzeyleri birkaç yol ile T2DM ve insülin direncine neden olabilir. Ghrelin eksikliğinin kendisi ve/veya somatotrofik etkilerinin azalması ile insülin sensitivitesini azaltır ve sonuçta T2DM oluşur. Azalmış ghrelin ekspresyonunun yaş ve hiposomatotropizm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (145). Bu yüzden yaşa bağımlı olarak ghrelin konsantrasyonları azalarak insülin sensitivitesini azaltabilir. Pöykkö ve ark. yaptığı çalışmada ise ghrelin düzeyleri ve yaş arasında pozitif bir ilişki, yine aynı çalışmada ghrelin düzeyleri ile T2DM sıklığı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (144). Ancak, bizim çalışmamızda insülin ile ghrelin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda obez çocuklar içinde toplam 22 hastada (%24.7) metabolik sendromlu hasta vardı. 2007 yılında 12 ve 13 yaşlarındaki 1393 Koreli ortaokul öğrencileri ile yapılan çalışmada Koreli çocuklarda NCEP kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %5.5 olarak bulundu. Bu rakamlar aşırı kilolu çocuklarda % 22.3, normal kilolu çocuklarda % 1.6 olarak tespit edildi. Çalışmanın sadece 12 ve 13 yaşlarındaki çocuklar ile yapılması çalışmayı sınırlıyordu (146). Ülkemizde Atabek ve ark.'larının Konya'da 7-18 yaş arasındaki 169 obez çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada metabolik sendrom sıklığı ergenlik öncesi yaş grubunda %20, ergenlerde ise %37.6 olarak; toplamda ise %27.2 olarak bulunmuştur. Bulunan oranın çalışmamızda bulduğumuz orana yakın olduğu görülmüştür (75).

Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan obez çocuklarda insülin direnci metabolik sendrom olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu. 2007 yılında Ferreira ve ark. 52 obez çocuk ile yaptıkları çalışmada araştırdıkları çocuklarda %17.3 metabolik sendrom saptadılar ve insülin direnci olan çocuklarda metabolik sendrom riskinin insülin direnci arttıkça arttığını gösterdiler (147).

Obez çocuklarda anne ve babanın her ikisinin de obez olması arasında anlamlı ilişki vardı. Ancak metabolik sendromlu çocuklarda bu ilişki saptanmadı.

2003 yılında yapılan bir çalışmada da doğum ağırlığı fazla olup 8 yaşındayken obez olan hastaların anne ve babaları değerlendirilmiş. Bu çocukların annelerinin babalarının daha düşük ağırlıklı bebek doğuran ailelerin anne ve babalarına göre daha uzun ve obez olduğu gözlenmiş. Annelerin metabolik sendrom açısından risk altında olduğu saptanmıştır (148).

Obez olgularda LGA doğum kontrollerden anlamlı olarak yüksek iken, metabolik sendromlularda SGA ya da LGA ile doğum oranının diğer obez olgulardan farklı olmadığı görüldü. Bu durum çalışmamızda yer alan metabolik sendromlu çocukların sayıca az olmaları ile ilişkili olabilir. Çalışmamızı destekler şekilde Avustralya'da 8 yaşındaki çocuklar arasında metabolik sendrom risk faktörleri için yapılan çalışmada ise doğum kilosu ile metabolik sendrom arasında ilişki olmadığı bulundu (149). Fakat 2004 yılında Boney ve ark. yaptığı çalışmada gestasyonel diyabeti olan annelerin LGA'lı çocuklarında metabolik sendrom sıklığı NCEP kriterleri esas alındığında %15 olarak saptadılar. Benzer sonuçlar Pima İndian çocuklarda da gösterilmişti. LGA'lı çocuklarda annenin obez olmasının metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı (150).

Az sayıda çalışmada lipid metabolizması üzerinden intrauterin büyüme geriliğinin metabolik sendroma etkisi araştırılmıştır (151). ARYA (Atherosclerosis Risk in Young Adults) çalışmasında düşük doğum ağırlığı ile doğan genç erişkinlerde serum trigliserit seviyeleri ve sistolik kan basıncı yüksekliğinin metabolik sendrom gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada doğum ağırlığı diyastolik kan basıncı, gkuloz seviyesi, total ve LDL kolesterol ile negatif; bel çevresi ve HDL kolesterol ile pozitif ilişki gösteriyordu ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yani sonuç olarak doğum ağırlığı ile lipid seviyeleri arasındaki ilişki daha az kanıtı sahiptir (153). Başka bir çalışmada SGA (Small Gestasyonel Age) doğum öyküsü olan erişkinlerde erken çocukluk döneminde VKİ'nde artış olduğu bildirilmiştir (151).

Lana ve ark. yaptıkları çalışmada VKİ arttıkça metabolik sendrom riski de doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (153). Messiah ve ark.'nın 1999 ve 2002 yılları arasında 8-14 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı bir çalışmada da erken adolesan dönemde obez olan çocuklarda gelmeden önce metabolik sendrom riskinin

arttığını göstermiştir (154). Biz de yaptığımız çalışmada VKİ ile metabolik sendrom ölçütleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

Doğum ağırlığı düşük olup 8 yaşına geldiğinde obez olan 477 Hintli çocuk ile yapılan bir çalışmada insülin direnci, total ve LDL kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu saptandı (155). Afrika kökenli Amerikalı çocuklar arasında yapılan çalışmada düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklarda normal doğum kilolu olanlara göre HDL düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (156). Biz yaptığımız çalışmada doğum kilolarının lipidler üzerine etkisini gösteremedik.

Çalışmamızda obez çocuklar ile sağlıklı normal kilolu çocuklar arasında ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi açısından farklılık bulunmadı. Benzer şekilde Hinney ve ark. (9) yaptıkları araştırmada normal kilolu, morbid obez ve zayıf çocuklarda genotip sıklığını benzer bulmuşlar ve ghrelin genindeki çeşitliliğin kilonun düzenlenmesinde etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Obezite gibi yeme bozukluğu olan anoreksiya nervoza ve bulimia nervozalı 273 hasta ve 119 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada gruplar arasında ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (157). Ancak Monteleone ve ark.'nın (158) yakın zamanda yaptığı 90 yeme bozukluğu olan ve 119 normal kilolu sağlıklı kadından oluşan çalışmada yeme bozukluğu olan grupta Leu72Met polimorfizmi sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı (158)

Çalışmamızda Türk çocuklarında VKİ ile Leu72Met polimorfizmi arasında da ilişki olmadığını saptadık. Benzer şekilde Larsen ve ark. Danimarkalı olgular arasında yaptıkları çalışmada VKİ ve erken gelişen obezite ile Leu72Met polimorfizmi arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (159). Ancak Tang ve ark. Çinli olgularda VKİ ile Leu72Met polimorfizmi arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (15). Bu farklı sonuçların nedeni henüz bilinmemektedir.

Miraglia ve ark 300 obez ve 200 normal kilolu İtalyan çocuk ile yaptıkları çalışmada Met72 aleli olan çocukların homozigot Leu72 aleli olanlara göre daha erken yaşta obez olduklarını saptayarak Leu72Met polimorfizmi ile erken gelişen obezite arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (14). Bizim çalışmamızda obez çocuklar ile normal kilolu sağlıklı çocuklar arasında alel sıklığı açısından fark saptanmadı ve Leu72Met polimorfizmi ile erken gelişen obezite arasında ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda obez olgularda hipertansiyon ve insülin direnci ile ghrelin gen Leu72 Met polimorfizmi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bizi destekler şekilde Kim ve ark. yaptığı çalışmada ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi ile T2DM ve hipertansiyon ile arasında korelasyon saptamamış (129). Kore’de Choi ve ark. yaptığı bir çalışmada da ghrelin gen polimorfizmi ile T2DM arasında ilişki bulunamamış ancak serum HDL seviyeleri, açlık kan şekeri ve homa-ır düzeyleri ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (160).

Glukoz intoleransı olan 507 Finli olguda yapılan çalışmada Leu72Met polimorfizmi olanlarda sistolik ve diyastolik kan basınçları düşük saptanmıştır (161). Ukkola ve Kesaniemi 258’i T2DM olan toplam 880 hastada yaptıkları çalışmada Leu72Met polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada iki grup arasında genotip dağılımı ve alel sıklığı açısından da anlamlı bir fark gözlenmemiştir (162). Bing ve ark. da 2413 Danimarkalı ile yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu grup ile metabolik sendromu olmayan grup arasında Leu72Met polimorfizminin genotipik dağılımı arasında fark saptamamış ve Leu72Met polimorfizmi ile metabolik sendrom arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (163). Steinle ve ark. 856 Amish ile yaptıkları bir çalışmada NCEP kriterleri esas alındığında Leu72Met polimorfizminin düşük HDL, yüksek TG ve yüksek açlık kan şekeri ile seyreden metabolik sendrom gelişimi için risk olduğunu göstermişlerdir (124).

Bizim yaptığımız çalışmada plazma ghrelin düzeyleri ile ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. 2003 yılında Pöykkö ve ark. yaptığı bir çalışmada da ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi ile düşük ghrelin düzeyleri arasında ilişki olmadığı, ancak düşük ghrelin düzeylerinin insülin direnci kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (144). 2008 de Zou ve ark. kısa boylu Çinli çocuklarla yaptıkları çalışmada Leu72Met sıklığını kontrol grubunda %34.4, hasta grubunda %39.9 olarak yüksek bulundu. Büyüme Hormon eksikliği ve idiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda Leu72Met genotipi ve alel sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak büyüme hormonu eksikliği olan kısa boylu çocuklarda ghrelin düzeyleri anlamlı derecede düşük saptandı. Sonuç olarak ghrelinin büyüme hormonu sekresyonu üzerine etkisi olduğunu ancak ghrelin genindeki polimorfizmin ghrelin düzeylerine katkısı olmadığını belirtmişlerdir (164).

Sonuç olarak, obez Türk ocuklarında ghrelin düzeyleri normal kilolu ve sağlıklı çocuklara göre düşük bulundu. Obez ocuklarda metabolik sendrom görülme sıklığı %24.7 olarak saptandı. LGA olarak doğan bebeklerin çocukluk döneminde obez olma risklerinin arttığı saptandı. Ancak ghrelin gen Leu72Met polimorfizminin obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisi saptanmadı.

## 6. SONUÇLAR

Obezite tanısı almış çocuklar ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu normal kilolu çocuklardan oluşan kontrol grubu olgularının öz ve soy geçmişleri değerlendirildi. Açlık kan şekeri, insülin, trigliserit, LDL, HDL, kolesterol, ghrelin değerleri, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. İnsülin dirençleri, rölatif ağırlıkları ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi çalışıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Çalışmaya katılan çocukların tek başına anne veya babalarının obez olması açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Fakat obez çocuklarda anne babanın her ikisinin de obez olma sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).
2. Obez çocukların 20'sinde (%22.5), kontrol grubunda yer alan çocukların ise 9'unda (%9.4) iri doğum ağırlığı öyküsü vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).
3. Hasta grubundaki obez çocukların VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça, bel/boy oranı ve rölatif ağırlıkları kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).
4. Obez çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).
5. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).
6. Gruplar arası karşılaştırmada LDL ve trigliserit değerleri obez grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL değerleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında total kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
7. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ghrelin düzeyleri obez grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ).
8. NCEP ve WHO kriterlerine göre 89 obez olgudan 22'sinin (%24.7) metabolik sendromlu olduğu görüldü.

9. Metabolik sendromlu olgularda erken başlangıçlı obezite %52.4, metabolik sendrom olmayan obez çocuklarda ise %38.8 sıklıkta bulundu. İki grup arasında erken obezite açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
10. İri doğum ağırlığı açısından karşılaştırma yapıldığında MS pozitif obez çocuklarla MS negatif obez çocuklar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
11. SGA doğum ve anne baba obezitesi açısından yapılan karşılaştırmada metabolik sendromlu olgular ile diğer obez olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
12. Metabolik sendromlu çocukların VKİ, RA, bel çevresi değerleri ve ortalama sistolik/diyastolik kan basınçları diğer obez çocuklardan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).
13. Metabolik sendromlu çocuklarda insülin, HOMA-IR, trigliserit değerleri diğer obez çocuklardan anlamlı yüksek iken, HDL kolesterol değerleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ).
14. Ghrelin düzeyleri ile ghrelin gen Leu72Met polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).
15. Her iki grup arasında ghrelin gen alel sıklığı ve ghrelin gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
16. Bel çevresi ile VKİ ( $r=0.92$ ,  $p=0.001$ ), sistolik kan basıncı ( $r=0.59$ ,  $p=0.001$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=0.53$ ,  $p=0.001$ ) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Bel çevresi ile LDL ( $r=0.15$ ,  $p=0.04$ ) ve trigliserit ( $r=0.38$ ,  $p=0.001$ ) arasında pozitif; bel çevresi ile HDL( $r=-0.28$ ,  $p=0.001$ ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.
17. Ghrelin düzeyleri ile VKİ ( $r=-0.30$ ,  $p=0.006$ ), RA ( $r=-0.26$ ,  $p=0.02$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0.25$ ,  $p=0.03$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=-0.265$ ,  $p=0.006$ ) ve bel çevresi ( $r=-0.27$ ,  $p=0.02$ ) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.
18. Ghrelin düzeyleri ile doğum ağırlığı, açlık kan şekeri, insülin, trigliserit, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Lifshitz F: Childhood obesity. *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz f (ed), Dördüncü Baskı, New York:Marcel Dekker, S:823-828, 2003.
2. Poskitt EME: The fat child İn: *Clinical Pediatric Endocrinology*. (İkinci Baskı) Brook GD (ed), Blackwell Scientific Publications, OXFord , S :143-165, 1989.
3. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 288:1728-1732, 2002.
4. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 286:2845-2848, 2001.
5. Kimm SY, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millenium. *Pediatrics* 110:1003-1007, 2002.
6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365:1415-28, 2005.
7. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:821-7, 2003.
8. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350:2362-74, 2004.
9. Hinney A, Hoch A, Geller F, Schafer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Remschmidt H, Hebebrand J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2716-2719, 2002.
10. Korbonits M, Gueorgguiev M, O'Grady E, Lecoer C, Swan DC, Mein CA, Weill J, Grossman AB, Froguel P. A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4005-4008, 2002.
11. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder E, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3996-3999, 2001.

12. Palmiero M, Alfonso T, Eloisa C, Carmela DF, Mario M. No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Neuroscience Letters* 398:325–327, 2006.
13. Zavarella S, Petrone A, Zampetti S, Gueorguiev M, Spoletini M, Mein CA, Leto G, Korbonits M, Buzzetti R. A new variation in the promoter region, the -604 C>T, and the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene are associated with protection to insulin resistance. *Apr*;32(4):663-8, 2008.
14. Miraglia del Giudice E, Santoro N, Cirillo G, Raimondo P, Grandone A, D'Aniello A, Di Nardo M, Perrone L. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity *Mar*;28(3):447-50, 2004.
15. Tang N.P, Wang L.S, Yang L, Gu H.J, Zhu H.J. Preproghrelin Leu72Met polymorphism in Chinese subjects with coronary artery disease and controls. *Clinica Chimica Acta* 387:42–47, 2008.
16. Rodriquez MA, Fox RA: The etiology of Juvenile obesity: obesity in children and youth measurement characteristics, causes and treatment. Rotatori AF, Fox RA (eds) Charles C Thomas Publisher, Springfield, S:19-52, 1989.
17. Phyllis W. Speiser, Mary C, Rudolf J, Anhalt H, Camacho-Hubner C, et al. Consensus statement: Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (3):1871-1887, 2005.
18. Kalkan S, Özca T, Darcan Ş, Dizdancer Cİ İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevalansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Özet Kitabı, Trabzon, 161, 2002.
19. Sağlam H, Eroktan İ, Tarım Ö: Bursa il merkezinde 6-12 yaş grubu okul çocuklarında obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Özet Kitabı, Trabzon, 93, 2002.
20. Cinaz P, Çamurdan MO, Maral I, Bideci a, Bakar C, Demirel F, Durukan E. 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. VIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongre Özet Kitabı, Erzurum, s:230, 2003.
21. Deitel M. The International Obesity Task Force and 'globesity.' *Obes Surg* 12:613-614, 2002.

22. Du Toit G, van der Merwe MT. The epidemic of childhood obesity. *S Afr Med J* 93:49-50, 2003.
23. Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA. Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:505-513, 2003.
24. St-Onge MP, Heymsfield SB. Overweight and obesity status are linked to lower life expectancy. *Nutr Rev* 61:313-316, 2003.
25. McDonald CM, Abresch-Meyer AL, Nelson MP, Widman LM. Body Mass Index and Body Composition Measures by Dual X-Ray Absorptiometry in Patients Aged 10 to 21 Years With Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med.* 30:S97-S104, 2007.
26. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Brenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:10-16, 2004.
27. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresive vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi* 51: 1-14, 2008.
28. Komiya H, Masubuchi Y, Mori Y and Tajima N. The Validity of Body Mass Index Criteria in Obese School-Aged Children. *Tohoku J. Exp. Med.* 214: 27-37, 2008.
29. Alikashifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı pediatri dergisi* 21:475-81, 2000.
30. Goulding A, Taylor RW, Gold E, Lewis-Bernard NJ. Regional body fat distribution in relation to pubertal stage: a dual energy X-ray absorptiometry study of New Zealand girls and young women. *Am J Clin Nutr* 64:546-51, 1996.
31. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 132:204-210, 1998.
32. Ellis K, Shypailo R, Pond W. Accuracy of dual X-ray absorptiometry for body composition measurement in children. *Am J Clin Nutr* 60:660-5, 1994.
33. Güngör N, Arslanian SA . Nutritional disorders. *Pediatric Endocrinology İkinci Baskı*. Sperling MA (ed),Saunders, Philadelphia, 689-725, 2002.

34. Cinaz P, Bideci A: Pediatrik Endokrinoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(editörler) Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, Ankara, S:487-505, 2003.
35. Lusting RH: The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North America* 48 (4):909-930, 2001.
36. Miller J, Rosenbloom A. ve Silverstein J. Childhood Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(9):4211–4218.
37. Kaya A. Obez çocuklarda plazma ghrelin serum IGF-I VE IGFBP-3 düzeyleri uzmanlık tezi, Ankara, Sayfa 7-16, 2004.
38. Wynne K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite control. *J Endocrinol* 184:291-318, 2005.
39. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348:1085-95, 2003.
40. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH 4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4633-40, 2003.
41. Medeiros MA, Costa-e-Sousa RH, Olivares EL, Côrtes WS, Reis LC. A reassessment of the role of serotonergic system in the control of feeding behavior. *An Acad Bras Ciens*, Mar, 77(1):103-11. Epub 2005 Feb 2, 2005.
42. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, and Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999.
43. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50:2540-7, 2001.
44. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, and Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increasee food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992, 2001.
45. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, and Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50:1714-1719, 2001.
46. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H,

- Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4753-4758, 2001.
47. Halatchev IG, Ellacott KL, Fan W, et al. Peptide YY3-36 inhibits food intake in mice through a melanocortin-4 receptor-independent mechanism. *Endocrinology* 145:2585-90, 2004.
  48. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 349:941-8, 2003.
  49. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 97:92-103, 1996.
  50. Verdich C, Toubro S, Buemann B, et al. The role of postprandial release of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1206-14, 2001.
  51. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4696-701, 2003.
  52. Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child* 91:183-187, 2006.
  53. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neuroscience* 11:107-111, 1988.
  54. Clayton PE, Tillmann V. Advances in endocrinology. *Arch Dis Child* 78:278-284, 1998.
  55. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-51, 2005.
  56. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 159(Suppl 1):35-44, 2000.
  57. Strauss RS. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 49:175-195, 2002.
  58. Semerci CN. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi* 46(4):353-359, 2004.
  59. Taitz LS, Wardly BL. Obesity. *Handbook of childhood nutrition*. Oxford University Press, Oxford, 8-143, 1989.
  60. Günöz H. Şişmanlık. *Pediatrici. Üçüncü Baskı*. Neyzi O, Ertuğrul T.(editörler) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 221-226, 2002.

61. Davies PWS. Childhood Obesity. *Clinical Obesity*, 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Limited, 292-310, 1998.
62. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994.
63. Muccioli G, Tschop M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 440:235-254, 2002.
64. Lurbe E, Alvarez V, Redon J. Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 3:362-367, 2001.
65. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004.
66. Heider ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczumarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics* 104:e33, 1999.
67. Rolland-Cachera M.F, Deheeger M and Bellisle F: Early Adiposity Rebound Is Not Associated With Energy or Fat Intake in Infancy. *Pediatrics* 108 (1): 218-219, 2001.
68. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM. Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatrics* 106:1380-1386, 2000.
69. Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Hermann V, Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr* 161 (8):445-448, 2002.
70. Grummer-Strawn LM, Mei Z. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers of Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics* 113:e81-e86, 2004.
71. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 289:1813-1819, 2003.
72. Gahagan S, Silverstein J, the Committee on Native American Child Health and Section on Endocrinology. Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus

- in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children. *Pediatrics* 112:e328, 2003.
73. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2526-39, 2004.
74. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 262:2893-9, 1990.
75. Atabek M.E, Pirgon Ö, Kurtoğlu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Research and Clinical Practise* 72:315-21, 2006.
76. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocuklar için yakın bir tehlike: Metabolik Sendrom. *Sted.* (14);6:140, 2005.
77. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocuklarda Obezite ve İnsülin Direnci Sendromu (Metabolik Sendrom). *Türkiye Klinikleri* 10(2):40-45, 2006.
78. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2966-2973, 1995.
79. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 138:122-127, 1999.
80. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 114:555-576, 2004.
81. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1217-1239, 2002.
82. Katz A.S, Goff D.C, Feldman S.R. Acanthosis nigricans in obese patients: Presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease. *Dermatology Online Journal* 6(1): 1.
83. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, Biousse V, Lee AG, Wall M, Kardon R, Acierno MD, Corbett JJ, Maguire MG, Balcer LJ.

- Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol* Apr;143(4):683-4, 2007.
84. Ezgi FS. Obez çocuklarda sICAM-1, sVCAM-1,sE-selektin ve crp düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Ankara, 2003.
85. American Academy of Pediatrics. Prevention of pediatrik overweight and obesity. *Pediatrics* 112(2):424-430, 2003.
86. Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE. Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics* 101:554-570, 1998.
87. Donohoue AP, Obesity. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics 17th Edition p:173-177.Saunders Company, USA, 2004.
88. Kojima M and Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 85:495-522, 2005.
89. Hattari N, Saito T, Yagyu T, Jileng BH, Kitogawa K, İnogaki C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, ghrelin expression in human T cells, B cells and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4284-4291, 2001.
90. Gayton F, Barreire ML, Chepun LK, Herriztong AC, Morales C, Pinilla L,Casanueva FF, Aguiler E, Dieugueze C. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor the type of a growth hormone secretagogue in teh human ovary. *J Clin Endocrine Metab* 88(2):879-887, 2003.
91. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, and Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 275:21995-22000, 2000.
92. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, and Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 87:240-244, 2002.
93. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, and Murakami N. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol* 173:239-245, 2002.
94. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, and Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 278:64-, 2003.

95. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, and Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4908-4911, 2000.
96. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, and Ghigo E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans. Comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1169-1174, 2001.
97. Wren AM, Small CJ, Weid HL, Murphy KG, Dakin LL, Taheri S, Keahredy AR, Roberts G, Mongen D, Ghatei MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 141 (11):4325-4329, 2000.
98. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Avrat E, Ghigo E, Dieguez C, and Casanueva FF. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3450-3453, 2003.
99. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, and Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 144:5184-5187, 2003.
100. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, and Horvath TL. The distribution and mechanism and action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37:649-661, 2003.
101. Morton GJ and Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* (25 Suppl):S56-S62, 2001.
102. Rozick M, Krsek M, Matoulo M, Jarkouska Z, Marek J, Justova V, Lusinou Z. Serum ghrelin levels in obese patients. The relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptor levels. *Physiol Res* 52:61-66, 2003.
103. Sakurai T. Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:353-360, 2003.

104. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niiijima A, Fujino MA, and Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 120:337-345, 2001.
105. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Bren PA, Ma MK, Dellinger EP, and Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346:1623-1630 2002.
106. Lee HM, Wang G, Englanger EW, Kojima M. Ghrelin a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution antagony influence and endocrinal dietary manipulations. *Endocrinology* 143:185, 2002.
107. Tschöp M, Dawid L, Similey L, Mark L, Heiman M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908-913, 2000.
108. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, and Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healty volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R1483-R1487, 2001.
109. Nagaya N and Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 114:71-77, 2003.
110. Broglio F, Avrat E, Benso A, Gotter C, Muccioli G, Papotti M, Van Der Lely AJ, Deghenghi R, and Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5083-5086, 2001.
111. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, and Matsukura S. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 51:124-129, 2002.
112. Bellone S, Rapa A, Vivenzo D, Castellino N, Petri A, Bellono J, Me E, Broglio F, Prodam F, Ghigo E, Bana G. Circulating ghrelin levels as function of gender pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest*, 25 (5):13-15, 2002.

113. Otta B, Cuniz U, Freuhauf E, Riepl RL. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrin* 145:669-673, 2001.
114. Tena Sempere M, Barreire L, Gonzales LC, Gayton F, Zhong FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Dieguez C, Aguiler E. A novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 143:717-725, 2002.
115. Broglio F, Gottero C, Avrat E, Ghigo E. Endocrine and nonendocrine actions of ghrelin. *Horm Res* 59:109-117, 2003.
116. Haqq AM, Farooq I, Rahiley S, Stendler DD, Rosenfield RG, Pratt KL, Purnell JQ. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age and insulin concentrations in normal children and markedly increased in PWS. *J Clin Endoc Metab* 88:174-178, 2003.
117. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Fahmi S, Kogosa E. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Endocrinol Metab* 87:3997-4000, 2002.
118. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, and Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004.
119. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, and Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effects of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 144:36-42, 2004.
120. Tanaka M, Naruo T, Nagai N, Kuroki N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, and Nozoe S. Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *J Psychiatr Res* 37:17-22, 2003.
121. Qi X, Reed J, Englander EW, Chandrashekar V, Bartke A, and Greeley GH Jr. Evidence that growth hormone exerts a feedback effect on stomach ghrelin production and secretion. *Exp Biol Med* 228:1028-1032, 2003.
122. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Johnson ML, and Grinspoon SK. Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005.
123. DelParigi A, Tschop K, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, and Tataranni PA. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia

- and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5461-5464, 2002.
124. Nanette I. Steinle, Toni I. Pollin, Jeffrey R. O'Connell, Braxton D. Mitchell, and Alan R. Shuldiner. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order amish. *The Journal of Clin End and Metab* 90(12):6672-6677, 2005.
125. Mannsmann U, Herzig M. The use of SNP profiles as clinical markers. IMBI. University of Heildberg. <http://www.biometrie.uni-heildberg.de / mitarbeiter/MansmannUlrich>.
126. Lee D, Kim S, Jo D, Hwang PH, Kang KP, Lee S, Kim W. Preproghrelin Leu72Met polymorphism predicts a low rate of developing renal dysfunction in type 2 diabetic nephropathy. *Eropean Journal of Endocrinology* 155:187-190, 2006.
127. Vivenza D, Rapa A, Castellino N, Bellone S, Petri A, Vacca G, Aimaretti G, Broglio F and Bona G. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *European Journal of Endocrinology* 151:127-133, 2004.
128. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, Heiman ML, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Sjöström L, Bouchard C. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res.* Aug;10(8):782-91, 2002.
129. Kim S, Jo D, Hwang PH, Park JH, Park SK, Yi HK, Lee DY. Preproghrelin Leu72Met polymorphism is not associated with type 2 diabetes mellitus *Metabolism Clinical and Experimental* 55:366-370, 2006.
130. Ando T, Komaki G, Naruo T, Okabe K, Takii M, Kawai K, Konjiki F, Takei M, Oka T, Takeuchi K, Masuda A, Ozaki N, Suematsu H, Denda K, Kurokawa N, Itakura K, Yamaguchi C, Kono M, Suzuki T, Nakai Y, Nishizono-Maher A, Koide M, Murakami K, Nagamine K, Tomita Y, Ookuma K, Tomita K, Tonai E, Ooshima A, Ishikawa T, Ichimaru Y. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* Dec 5;141B(8):929-34, 2006.

131. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Int J Obes (Lond). Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. Jul;30(11):1609-14, 2006.
132. Mager U, Lindi V, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Pulkkinen L, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Association of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene with the risk of Type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabet Med. Jun;23(6):685-9, 2006.
133. Irigoyen M, Glassman ME, Chen S, Findley SE. Early onset of overweight and obesity among low-income 1- to 5-year olds in New York City. J Urban Health. Jul;85(4):545-54, 2008 Epub 2008 May 10.
134. Kliegman RM, Stoll BJ. The High Risk Infant. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics 17th Edition p:547-559. Saunders Company, USA,2004.
135. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. Eur JPediatr 167:383-389, 2008.
136. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med. Sep 25;337(13):869-73, 1997.
137. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nagakawa E. Optimum Collection and Storage Conditions for Ghrelin Measurements: Octanoyl Modification of Ghrelin Is Rapidly Hydrolyzed to Desacyl Ghrelin in Blood Samples, Optimum Collection and Storage Conditions for Ghrelin Measurements: Octanoyl Modification of Ghrelin Is Rapidly Hydrolyzed to Desacyl Ghrelin in Blood Samples. Clinical Chemistry 6: 50, 2004.
138. Eriksson M, Tynelius P, Rasmussen F. Associations of birthweight and infant growth with body composition at age 15--the COMPASS study. Paediatr Perinat Epidemiol. Jul;22(4):379-88, 2008.
139. Turconi G, Guarcello M, Maccarini L, Bazzano R, Zaccardo A, Roggi C. BMI values and other anthropometric and functional measurements as predictors

- of obesity in a selected group of adolescents. *Eur J Nutr.* Mar;45(3):136-43, 2006  
Epub 2005 Jul 14.
140. Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med.* Oct;151(10):2017-22,1991.
  141. Blaha MJ, Gebretsadik T, Shintani A, Elasy TA. Obesity (Silver Spring). Waist circumference, not the metabolic syndrome, predicts glucose deterioration in type 2 diabetes. *Apr;16(4):869-74, 2008.*
  142. Hirschler V, Aranda C, Calcagno MDL, Maccalini G, Jadzinsky M. Can Waist Circumference Identify Children With the Metabolic Syndrome?. *Arch Padiatr Adolesc Med.* 159:740-744, 2005.
  143. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, and Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50:707-709, 2001.
  144. Po'yykko S.M, Kellokoski E, Ho'rkkko S, Kauma H, Kesa'niemi Y.A and Ukkola O. Low Plasma Ghrelin Is Associated With Insulin Resistance, Hypertension, and the Prevalence of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 52:2546–2553, 2003.
  145. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrà B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, Scacchi M, Scarpini E, Cavagnini F, Müller EE. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol.* Oct;175(1):R1-5, 2002.
  146. Ryu S.Y, Kweon S.S, Park H.C, Shin J.H, Rhee J.A. Obesity and the Metabolic Syndrome in Korean Adolescents. *J Korean Med Sci* 22: 513-7, 2007.
  147. Ferreira A.P, Oliveira C.E.R, França N.M. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr (Rio J)* 83(1):21-6, 2007.
  148. Yajnik C.S, Joglekar J.B, Pandit A.N, Bavdekar A.R, Bapat S.A, Bhave S.A, Leary S.D ve Fall Higher C.H.D. Offspring Birth Weight Predicts the Metabolic Syndrome in Mothers but Not Fathers 8 Years After Delivery. The Pune Children's Study. *Diabetes* 52:2090–2096, 2003.

149. Dwyer T, Blizzard L, Venn A, Stankovich JM, Ponsonby AL, Morley R. Syndrome X in 8-y-old Australian children: stronger associations with current body fatness than with infant size or growth. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Oct;26(10):1301-9, 2002.
150. Boney C.M, Verma A, Tucker R and Betty R. Vohr. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics* Vol.115 No. 3 March, 2005.
151. Lauren L, Järvelin M.R, Elliott P and the EURO-BLCS Study Group, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, Emmett P, Rogers I, Hartikainen AL, Pouta A, Hardy R, Wadsworth M, Helmsdal G, Olsen S, Bakoula C, Lekea V and Millwood I. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *International Journal of Epidemiology* 32:862–876, 2003.
152. Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro Cabezas M, Vos LE, Oren A, Uiterwaal CS. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis.* Jan;184(1):21-7, 2006 Epub 2005 Apr 21.
153. Bell LM, Byrne S, Thompson A, Ratnam N, Blair E, Bulsara M, Jones TW, Davis EA. Increasing BMI z-score is continuously associated with complications of overweight in children, even in the healthy weight range. *J Clin Endocrin Metab.* First published ahead of print November 14, 2006 as doi:10.1210/jc.2006-1714.
154. Messiah SE, Arheart KL, Luke B, Lipshultz SE, Miller TL Relationship between body mass index and metabolic syndrome risk factors among US 8- to 14-year-olds, 1999 to 2002. *J Pediatr.* Aug;153(2):215-21, 2008 Epub 2008 Apr 18.
155. Ashish B, Yajnik CS, Fall C.H.D, Bapat S, Pandit A.N, Deshpande V, Bhawe S, Kellingray S.D ve Joglekar C. Insulin Resistance Syndrome in 8-year-old Indian children. *Diabetes* 8:24 22-2429, 1999.
156. Li C, Johnson M.S, Goran M.I. Effects of Low Birth Weight on Insulin Resistance Syndrome in Caucasian and African-American Children. *Diabetes Care* 24:2035–2042, 2001.

157. Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, Di Filippo C, Maj M. No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia *Neuroscience Letters* 398:325–32, 2006.
158. Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, Di Filippo C, Maj M. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is significantly associated with binge eating disorder. *Psychiatr Genet.* Feb;17(1):13-6, 2007.
159. Larsen LH, Gjesing AP, Sorensen TI, Hamid YH, Echwald SM, Toubro S, Black E, Astrup A, Hansen T, Pedersen O. Mutation analysis of the preproghrelin gene: no association with obesity and type 2 diabetes. *Clin Biochem.* May;38(5):420-4, 2005.
160. Choi H.J, Cho Y.M, Moon M.K, Choi H.H, Shin H.D, Jang H.C, Kim S.Y, Lee H.K, Park K.S. Polymorphisms in the Ghrelin Gene are Associated with Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Level and not with Type 2 Diabetes Mellitus in Koreans. *J Clin Endocrin Metab.* 2006: First published ahead of print September 5, as doi:10.1210/jc.2005-2549.
161. Mager U, Kolehmainen M, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto JO, Pulkkinen L, Uusitupa MI; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Association between ghrelin gene variations and blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Hypertens.* Sep;19(9):920-6, 2006.
162. Ukkola O, Kesäniemi YA. Preproghrelin Leu72Met polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus *J Intern Med.* Oct;254(4):391-4, 2003.
163. Bing C, Ambye L, Fenger M, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S and S. A. Urhammer Large-scale studies of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene in relation to the metabolic syndrome and associated quantitative traits. *Diabet Med* Sep;22(9):1157-60, 2005.
164. Zou CC, Huang K, Liang L, Zhao ZY. Polymorphisms of the Ghrelin/Obestatin gene and ghrelin levels in Chinese children with short stature. *Clinical endocrinology* 2008 Jan 8 [Epub ahead of print].

## **8. EKLER**

**EK 1: Etik Kurul Onayı**



T.C.  
**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ**  
**Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu**

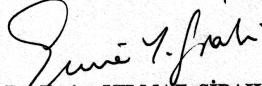
**TOPLANTI TARİHİ** : 06.12.2007  
**TOPLANTI NO** : 2007/09

**KARARLAR :**

14- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının "5-15 yaş grubu obez çocuklarda Ghrelin Leu72Met gen polimorfizmi ve kan ghrelin düzeylerinin metabolik sendrom ölçütleri ile ilişkisi" konulu başvurusunun Etik kurallara uygun olduğuna

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

**ASLI GİBİDİR**

  
**Doç.Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ**  
**Hastane Etik Kurulu Başkanı**