

**OBEZ BİREYLERDE TRANSMEMBRAN PROTEİN 18
(TMEM18) VE SİNİRSEL BÜYÜME REGÜLATORÜ 1
(NEGR1) GEN POLİMORFİZMLERİNİN VÜCUT KİTLE
ENDEKSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

KAMURAN AVCI

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. MÜJGAN ÖZDEMİR ERDOĞAN
Tez No: 2017 - 001**

2017 - Afyonkarahisar

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ BİREYLERDE TRANSMEMBRAN PROTEİN 18
(*TMEM18*) VE SİNİRSEL BÜYÜME REGÜLATORÜ 1
(*NEGR1*) GEN POLİMORFİZMLERİNİN VÜCUT KİTLE
ENDEKSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

KAMURAN AVCI

**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

DOÇ.DR. MÜJGAN ÖZDEMİR ERDOĞAN

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından BAP 15SAĞ.11 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2017 – 001

2017 - AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY


Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü


Tıbbi Genetik Anabilim Dalı


Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

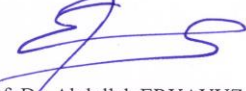
Tez savunması tarihi: 23.12.2016


Doç. Dr. Didem TURGUT COŞAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Danışman

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı öğrencisi Kamuran AVCI'nın "Obez Bireylerde Transmembran Protein 18 (TMEM18) ve Sinirsel Büyüme Regülatörü 1 (NEGR1) Gen Polimorfizmlerinin Vücut Kitle Endeksi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 23.12.2016 günü saat 15:30'de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Obezitenin Tanımı	1
1.2. Obezite Sınıflandırması	1
1.3. Obezitenin Prevalansı.....	2
1.4. Obezitenin Etiyolojisi	5
1.5. Obezitede Belirleyici Faktörler	6
1.5.1. Vücut Ağırlık Düzenlenmesi.....	6
1.5.2. Obezitenin Yaşam Stili Faktörleri.....	7
1.6. Obezitede Gen-Çevre Etkileşimi.....	9
1.7. Obezitenin Genetik Faktörleri	12
1.7.1. Sendromik Obezite.....	14
1.7.2. Tek Genli Obezite	15
1.7.3. Çok Genli Obezite.....	16
1.8. Obezitede Genetik Araştırmalar	19
1.8.1. Aday Gen Çalışmaları.....	20
1.8.2. Genom Ölçekli Çalışmalar.....	21
1.8.2.1. Genom Ölçekli Bağlantı Analizi Çalışmaları	21
1.8.2.2. Genom Ölçekli İlişkilendirme Çalışmaları	22
1.8.3. Transmembran Protein 18 (TMEM18)	25
1.8.3.1. DNA/RNA Bağlayıcı Proteinler ve TMEM18.....	25
1.8.3.2. Transmembran Protein 18 (TMEM18)'in Moleküler Özellikleri	25

1.8.3.3.	Transmembran Protein 18 (TMEM18)'in Moleküler Etki Yolu.....	28
1.8.3.4.	Transmembran Protein 18 (TMEM18) ve Hastalıklar	29
1.8.3.5.	Transmembran Protein 18 (TMEM18) Geni ve Obezite	30
1.8.4.	Nöronal Büyüme Regülatörü 1 (Neuronal Growth Regulator 1, NEGR1)31	
1.8.4.1.	Yüzey Adezyon Molekülleri Ailesi ve Nöronal Büyüme Regülatörü 1 (NEGR1).....	31
1.8.4.2.	Nöronal Büyüme Regülatör 1 (NEGR1)'in Moleküler Özellikleri..	32
1.8.4.3.	Nöronal Büyüme Regülatör 1 (NEGR1) Moleküler Etki Yolu.....	33
1.8.4.4.	Nöronal Büyüme Regülatör 1 (NEGR1) Proteini ve Hastalıklar	35
1.8.4.5.	Nöronal Büyüme Regülatör 1 (NEGR1) Geni ve Obezite	36
1.9.	Çalışmanın Amacı	37
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1.	Gereçler	38
2.1.1.	Materyal Toplanması	38
2.1.2.	Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri.....	38
2.1.2.	Kullanılan Cihazlar	39
2.1.3.	Kullanılan Kimyasallar	39
2.2.	Yöntemler	40
2.2.1	NEGR1 Geni Rs2815752 ve TMEM18 Geni Rs6548238 Polimorfizmlerinin Genotiplendirmesi	41
2.2.4	Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	47
3.	BULGULAR.....	48
3.1.	NEGR1 Geni Rs2815752 Polimorfizmine Ait Bulgular	49
3.1.1.	NEGR1 Geni Rs2815752 Polimorfizmi Genotip ve Allel Sıklıkları	49
3.1.2.	Obez Grubunda NEGR1 Geni Rs2815752 Polimorfizminin Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri Üzerine Etkisi	50
3.1.3.	TMEM18 Geni Rs6548238 Polimorfizmine Ait Bulgular	52
3.1.4.	TMEM18 Geni Rs6548238 Polimorfizmi Genotip ve Allel Sıklıkları	52

3.1.5. Obez Grubunda <i>TMEM18</i> Geni Rs6548238 Polimorfizminin Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri Üzerine Etkisi.....	53
4. TARTIŞMA	55
4.1. <i>NEGR1</i> Geni Rs2815752 Polimorfizmi ve Obezite Arasındaki İlişki	56
4.2. <i>TMEM18</i> Geni Rs6548238 Polimorfizmi ve Obezite Arasındaki İlişki	63
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	72
ÖZET.....	75
SUMMARY	76
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ	92

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CGS	:	Aday Gen Çalışmaları (Candidate Gene Studies)
AN	:	Anoreksiya Nervoza
AVP	:	Arjinin-vazopressin
bç	:	Baz çifti
CT	:	Bilgisayarlı Tomografi (Computer Tomography)
BIA	:	Biyo-Elektrik Empedans Analizi
dk	:	Dakika
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
ADHD	:	Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (Attention Deficiency/Hyperactivity Disorder)
DZFA	:	Dinlenme Zamanı Fiziksel Aktivitesi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
FA	:	Fiziksel Aktivite
GWLS	:	Genom Ölçekli Bağlantı Analizleri (Genome Wide Linkage Studies)
GWAS	:	Genom Ölçekli İlişkilendirme Çalışmaları (Genome Wide Association Studies)
GWCTA	:	Genom Ölçekli Kompleks Nitelik Analizi (Genome Wide Complex Trait Analysis)
GPI	:	Gliko Fosfotidil İnositol (Glyco Phosphotydil Inositol)
DCC	:	Hastalık Kontrol-Önleme Merkezi (Disease Control-Prevention Center)
CAM	:	Hücre Adezyon Molekülleri (Cell Adhesion Molecules)
IgSF	:	İmmunoglobulin Süper Ailesi (Immunoglobulin Super Family)
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalıklar
kb	:	Kilobaz
Kg	:	Kilogram
PCOS	:	Kistli Yumurtalık Sendromu (Polycystic Ovary Syndrome)
CNV	:	Kopya Sayı Varyantı (Copy Number Variant)
LHB	:	Lateral Hipotalamik Bölge
MR	:	Manyetik Rezonans (Magnetic Resonance)
Mb	:	Megabaz
MC4R	:	Melanokortin-4 Reseptör Geni
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
m	:	Metre

m ²	:	Metrekare
µl	:	Mikrolitre
MAF	:	Minör Allel Frekansı
NEGR1	:	Nöronal Büyüme Regülatör 1
NRF1	:	Nükleus İlişkili Faktör 1
OXT	:	Oksitosin
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
RNA	:	Ribonükleik Asit
sn	:	Saniye
°C	:	Santigrad derece
SNP	:	Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotid Polymorphism)
TMEM18	:	Transmembran Protein 18
IOTF	:	Uluslar arası Obezite Mücadele Gücü (International Obesity Task Force)
VMH	:	Ventro Mediyal Hipotalamus
VKE	:	Vücut Kitle Endeksi (Body Mass Index)
FTO	:	Yağ Kütlesi-Obezite İlişkili Gen
%	:	Yüzde

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.1: TURDEP araştırma sonuçlarına göre obezite prevalansının dağılımları. A) VKE'ne göre obezite gruplarının dağılımı B) Yaş ve cinsiyete göre obezite gruplarının dağılımı..... 5
- Şekil 1.2: GWAS analizlerinde VKE ve vücut yağlanmasıyla ilişkili bulunan genlerin metabolik niteliklerine göre dağılımı. 23
- Şekil 1.3: A)Ensemble veri tabanına göre *TMEM18* geni sitogenetik lokasyonu (Genecards, 2016a), B) *TMEM18* proteininin nükleus membranındaki yerleşimi (Almén ve ark, 2010), C) *TMEM18* proteininin nükleus membranındaki yerleşimi (Jurvansuu ve Goldman, 2011). 27
- Şekil 1.4: *TMEM18* proteininin DNA zincirine bağlandığı dimerize form (Jurvansuu and Goldman, 2011) 27
- Şekil 1.5: A)Ensemble veri tabanına göre *NEGR1* geni sitogenetik lokasyonu (Genecards, 2016b), B) *NEGR1* proteininin 3 boyutlu yapısı (Proteinmodelportal, 2016) 33
- Şekil 2.1: *NEGR1* geni rs2815752 (G/A) polimorfizmine ait genotiplerin erime eğrisi grafiği. 1: AA genotipi, 2: AG genotipi, 3: GG genotipi 46
- Şekil 2.2: *TMEM18* geni rs6548238 (T/C) polimorfizmine ait genotiplerin erime eğrisi grafiği. 1: TT genotipi, 2: TC genotipi, 3: CC genotipi 46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1: Dünya Sağlık Örgütü VKE kriterlerine göre vücut ağırlık sınıflandırması (WHO, 2004).....	2
Tablo 1.2: Avrupada tanımlanan obezite tek gen formları ve hipotalamustaki ekspresyonları (Hinney ve ark, 2014).	15
Tablo 1.3: GWAS araştırmalarında obeziteyle ilişkisi tespit edilen genler ve SNP bölgeleri (Fall ve Ingelsson, 2014; Hinney ve ark, 2014).....	17
Tablo 1.4: <i>TMEM18</i> ve <i>NEGR1</i> gen bölgelerinde obeziteyle ilişkisi tespit edilen SNP bölgeleri.....	24
Tablo 2.1: LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe Kiti içeriği.	40
Tablo 2.2: LightSNIP <i>NEGR1</i> rs2815752, <i>TMEM18</i> rs6548238 Reagent kitleri İçeriği.	40
Tablo 2.3: Reaksiyon karışımı içeriği.	42
Tablo 2.4: Denatürasyon basamağı program verileri.....	42
Tablo 2.5: Amplifikasyon basamağı program verileri.	43
Tablo 2.6: Erime eğrisi analizi program verileri.....	43
Tablo 2.7: Soğutma basamağı program verileri.	44
Tablo 2.8: <i>NEGR1</i> geni rs2815752 (G/A) polimorfizmi genotip Tm ilişkisi	44
Tablo 2.9: <i>TMEM18</i> geni rs6548238 (T/C) polimorfizmi genotip Tm ilişkisi.....	44
Tablo 2.3: Reaksiyon karışımı içeriği.	42
Tablo 3.1: Obez ve kontrol gruplarına ait antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri.....	48

Tablo 3.2: Obez olgu ve kontrol gruplarında rs2815752 polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları	50
Tablo 3.3: Obezlerde, obezite parametreleri ile <i>NEGR1</i> geni rs2815752 genotipinin ilişkisi	51
Tablo 3.4: Obez olgu ve kontrol gruplarında rs6548238 polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları	53
Tablo 3.5: Obezlerde, obezite parametreleri ile <i>TMEM18</i> geni rs6548238 genotipinin ilişkisi	54
Tablo 4.1: Dünya genelindeki farklı hasta ve kontrol gruplarında <i>NEGR1</i> geni rs2815752 genotipi için gözlenen mutant allel sıklıkları.....	62
Tablo 4.2: Dünya genelindeki farklı hasta ve kontrol gruplarında <i>TMEM18</i> geni rs6548238 genotipi için gözlenen mutant allel sıklıkları	69

1. GİRİŞ

1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite; vücut yağ oranındaki artışla karakterize multifaktöriyel bir hastalık olup vücuda gelen enerjiden daha azının harcanmasına ve bu sürecin olumsuz yönde gelişmesine yola açacak bileşenlerin katkısına dayanır (Silverstone, 2005; Gilman, 2010). Sonuçta bireylerin çeşitli rahatsızlıklara yakalanma eğilimleri ve erken ölüm oranları artar (Huxley ve Whitlock, 2014).

Aşırı kiloluluk sıklıkla obeziteyle eşanlamlı olarak kullanılır. Fakat bu terim obeziteye geçişte ara formu ifade etmektedir (Kuczmarski, 2007). Belirli yaş aralıklarında gelişme riski artar ve ilerleyen dönemde kliniksel olarak önemli sağlık problemlerinin gelişmesine neden olur (Bray, 2004).

1.2. Obezite Sınıflandırması

Obezitenin taranması, tanımlanması ve sınıflandırılmasında basit, hızlı, ucuz, doğru ve güvenilir bir değerlendirme prosedürü oldukça önemlidir (Kahali, 2014). Vücut ağırlığı bu amaçla kullanılabilir ancak bireyler arasındaki boy farklılıklarına göre düzenleme yapılması gereklidir (Kuczmarski, 2007).

Kilo-boy göstergeleri uzun süredir kullanılmaktadır. Quetelet göstergesi (kilo/boy²; kg/m²) ilk olarak 1869 yılında Adolphe Quetelet tarafından önerilmiştir. 1972 yılında Keys ve arkadaşları tarafından düzenlenerek vücut kitle endeksi olarak kullanılmaya başlanmıştır (Kuczmarski, 2007). 1990'lı yıllardan itibaren Vücut Kitle Endeksi (Body Mass Index, VKE) ölçümü evrensel olarak kabul görmüş ve uluslararası standart değerler belirlenmiştir (Seidell, 2014). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) kriterlerine göre Avrupa yetişkin bireyler için VKE sınıflandırılması Tablo 1.1'de gösterilmiştir (Field ve ark, 2008).

VKE vücut yağ oranı ile uyumlu, boy uzunluğundan etkilenmeyen iyi bir göstergedir (Grundy, 2007). Endeks yetişkinlerde değişmeyen değerlere sahiptir ancak çocuk ve ergenlerde boy-ağırlık oranlarına göre düzenlenmelidir (Nanney, 2007). Benzer şekilde etnik gruplar aynı VKE değeri için farklı yağ yüzdelere sahiptir ve bu durum değerlendirmede göz önüne alınmalıdır (Bray, 2004). VKE için yapılacak sınıflandırmada 25 ve 30 kg/m² eşik değerleri önemlidir. Çok düşük (<18.5 kg/m²) ve yüksek (>40 kg/m²) VKE değerlerinin görülme sıklığı azdır ve % 1-2 aralığında değişmektedir (Seidell, 2014).

Tablo 1.1: Dünya Sağlık Örgütü VKE kriterlerine göre vücut ağırlık sınıflandırması (WHO, 2004)

Kategoriler	VKE (kg/m²)
Düşük Kilolu	<18.50
Aşırı İncelik	<16.00
Orta İncelik	16 - 16.99
Hafif İncelik	17 - 18.49
Normal Aralık	18.50 - 24.99
Aşırı kilolu	≥ 25
Obez Başlangıcı	25 - 29.99
Obez	≥ 30
Obez Sınıf 1	30 - 34.99
Obez Sınıf 2	35 - 39.99
Obez Sınıf 3	≥ 40

1.3. Obezitenin Prevalansı

Obezite prevalansı son 20 yılda tüm çabalara rağmen dünya genelinde artmıştır (Moreno ve ark, 2011). Örneğin Amerika'da 1971-2006 yılları arasında obezite görülme sıklığı erkeklerde %12'den %33'e, kadınlarda %17'den %37'ye yükselmiştir (Grant, 2014). Problem gelişmiş ülkelerin bir sorunu olmaktan çıkmış, orta ve düşük gelir seviyeli ülkelerde de yaygınlaşmaya başlamıştır. Veriler düşük

VKE'li populasyonun azalma oranına eş değerde, VKE'si 25'ten yüksek populasyonun ortaya çıktığını göstermektedir (Webber, 2009). Günümüzde 700 milyondan fazla yetişkin obezdir ve 2030'a kadar 2,16 milyar kişinin aşırı kilolu, 1.12 milyar kişinin de obez olacağı öngörülmektedir (Kahali, 2014).

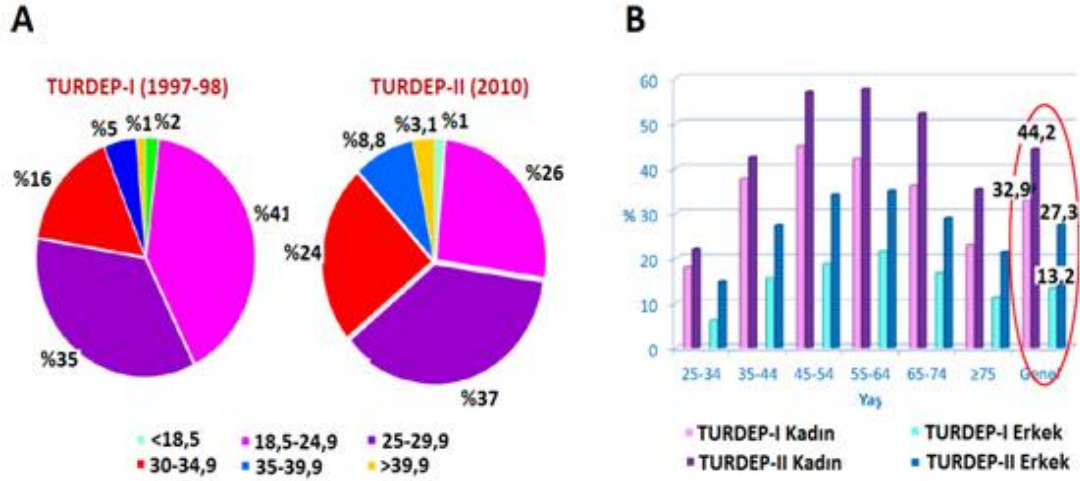
Obezite açısından Akdeniz bölgesi, Asya (Türkiye, Suriye, Kıbrıs, Lübnan ve İsrail) ve Avrupa (İspanya, Fransa, İtalya, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Arnavutluk, Karadağ ve Yunanistan) olarak 2 bölgeye ayrılmaktadır. Asya bölgesinde obezite gözlenme sıklığı yaklaşık olarak erkeklerde %26, kadınlarda %35'tir (Seidell, 2014). Avrupa bölgesinde ise obezite göreceli olarak özellikle güney ve doğu Avrupa ülkelerinde yaygındır. Uluslararası obezite biriminin (International Obesity Task Force, IOTF) yaptığı incelemeye göre Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı erkeklerde %10-27, kadınlarda %38'lere kadar yükselebilmektedir. Finlandiya, Almanya, Yunanistan, Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Slovakya ve Malta'nın tümü Amerika'dan daha fazla aşırı kilolu bireye sahiptir ve en azından 9 Avrupa ülkesinde erkek obezitesi %20'den fazladır (Cena ve Turconi, 2007). Avrupa'da 2001-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada erkekler için en düşük değerler Bosna-Hersek'te aşırı kiloluluk için %63.2 ve obezite için %15.9 olarak bulunmuştur. Kadınlar için en düşük değerler aşırı kiloluluk için Hırvatistan'da %50.9 ve obezite için Portekiz'de %17 bulunmuştur. Birleşik Krallıkta ise İskoçya aşırı kiloluluk için erkeklerde %71, kadınlarda %60,6, obezite için erkeklerde %24.9 ve kadınlarda %25.7 değerleriyle en yüksek prevalansa sahip olmuştur (Seidell, 2014).

Orta Doğu ve Körfez bölgelerinde yapılan araştırmalar obezitenin özellikle kadınlar arasında erkeklerden daha yaygın olduğunu göstermiştir. Buna göre kadınlar arasında aşırı obeziteye sahip olma oranları Oman'da %27, Bahreyn'de %34, Birleşik Arap Emirlik'lerinde %40, Suudi Arabistan'da %44, Katar'da %45 ve Kuveyt'te %47, erkeklerde arasında ise Oman'da %32, Bahreyn'de %23, Birleşik Arap Emirlikleri'nde %26, Suudi Arabistan'da %28, Katar'da %35 ve Kuveyt'te %36 olarak gösterilmiştir (Seidell, 2014).

Ülkemizde aşırı kilolu ve obez bireylere ait veriler dünya genelinde gözlenen değerlerle uyumludur (Utku ve Kayar, 2013). Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında yayınlanan “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması” raporuna göre, Türkiye’de aşırı kilolu bireylerin oranı %34.6, obez bireylerin oranı % 30.3, cinsiyetlere bağlı dağılımları ise erkeklerde %20.5, kadınlarda % 41 olarak bildirilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2016). Sağlık Bakanlığı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi işbirliğiyle gerçekleştirilen obezite prevalansına yönelik 2 bağımsız çalışmanın sonuçları da oldukça önemlidir¹(Şekil 1.1.A). 1997-98 yıllarında 24.788 kişinin incelendiği ilk araştırmada, obezite prevalansı kadınlarda %32.9, erkeklerde %13.2, toplum genelinde %22.3 olarak bildirilmiştir (Şekil 1.1.B). Obezite yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde 30’lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür. Prevalans, kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli gözönüne alındığında Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır (Satman ve ark, 2016). 2010-2011 yıllarında 26.500 erişkinin katılımı ile yapılan ikinci araştırmada ise, obezite sıklığı kadınlarda %44.2, erkeklerde %27.3 ve toplum genelinde %35 bulunmuştur (Şekil 1.1.B) (Satman, 2016). Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, obezite prevalansının Türk erişkin toplumunda %22.3’ten %31.2’ye ulaştığı ve 12 yıllık süreçte obezite prevalansının kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığı gözlenmiştir. VKE açısından kadınlarda 1.7 kg/m², erkeklerde 2 kg/m² artış saptanmıştır. Bölgesel obezite sıklığında en düşük değerleri Doğu Anadolu almıştır. Çalışmanın yapıldığı 15 il içinde obezitenin en düşük oranı Erzurum’da, en yüksek oran %43.5 ile Adana’da tespit edilmiş olup, bunu Bursa, İstanbul, Samsun, Malatya, Ankara ve Konya izlemiştir. Veriler yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde ise prevalansın hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50- 54 yaş grubuna kadar sürekli artış gösterdiği, bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girdiği belirlenmiştir (Şekil 1.1.B) (Satman ve ark, 2016; Satman, 2016).

¹Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP) Çalışmaları, T.C. Sağlık Bakanlığı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi işbirliğiyle 1998 ve 2010 yıllarında 15 ilde 540 merkezde yapılmıştır.

Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında Afyonkarahisar'ı içeren Ege bölgesinde obezite prevalansı %28'dir (Sağlık Bakanlığı, 2016). 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel çalışmalarda Afyonkarahisar obezite prevalansı çok hızlı artan iller arasında gösterilmiştir (Satman ve ark, 2016). 2010 yılında yapılan bir araştırmada Afyonkarahisar ilindeki genel obezite prevalansı %31.7, kadınlarda %39.8, erkeklerde %20.7 olarak bulunmuştur. Erkeklerde 60-69 yaş grubunda, kadınlarda ise 50-59 yaş grubunda obezitenin daha yaygın olduğu, ileri yaşlarda ise obezitenin düştüğü belirlenmiştir ve tüm yaş grupları için kadınlardaki prevalansın erkeklerden oldukça yüksek olduğu ifade edilmiştir (Doğan ve ark, 2011).



Şekil 1.1: TURDEP araştırma sonuçlarına göre obezite prevalansının dağılımları. A) VKE'ne göre obezite gruplarının dağılımı B) Yaş ve cinsiyete göre obezite gruplarının dağılımı (Satman, 2016 kaynağından uyarlanmıştır).

1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite etyolojisi çevresel ve bireysel faktörlerin etkisinde gelişmektedir (Moreno ve ark, 2011). Son 30 yılda gözlenen artışın sebebi olarak yüzyıllar boyunca belirsiz beslenme koşullarıyla hayatta kalmış bireylerin sahip oldukları “tutumlu” genotipin günümüz koşullarında avantaj oluşturması gösterilebilir (Hinney ve ark, 2010). Çünkü yakın dönemde gıda üretimi kolaylaşmış, kıtlık olayları önlenmiş, pazarlama rekabetiyle damak tadı arttırılmış, enerji yoğun gıdalar topluma sunulmuş ve beslenme profilinde fast-food tüketimi yaygınlaşmıştır (Field ve ark, 2008).

Bireysel açıdan değerlendirildiğinde obezite etyolojisinin temelinde kalori alımı vardır ve problem genetik, metabolik, hormonal ve davranışsal özelliklerin etkisinde gelişmektedir (Pérusse ve ark, 2014; Bray, 2004). Birçok çalışmada obezite ve/veya obezite ilişkili fenotipin (VKE, deri kalınlığı, bel çevresi, bel-kalça oranı, vücut-abdominal yağ yüzdesi vb.) bir ya da daha fazla aday genle ilişkisi incelenmiştir (Palou ve ark, 2011). Ayrıca kalori alımı, makrobesin tüketimi ve tat alma tercihinde genetik katkının rolünü inceleyen birçok aile ve ikiz çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre kalori ve makrobesin tüketme dağılımlarında önemli ölçüde genetik bileşenlerle karakterize edilebilen ailesel bir yığılım söz konusudur (Pérusse ve ark, 2014; Hinney ve ark, 2010).

1.5. Obezitede Belirleyici Faktörler

1.5.1. Vücut Ağırlık Düzenlenmesi

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde en büyük etki yemekle sağlanan enerji alımıdır. Bu sebeple öğünlerin frekans ve boyutunu belirleyen faktörlerin bilinmesi gıda alımı ve vücut ağırlık regülasyonuna ait düzenleyici mekanizmaların anlaşılmasını sağlar (Silverstone, 2005). Bireyin enerji balansı ve vücut ağırlığının regülasyonu gastrointestinal bölge, adipoz doku ve beyindeki kontrol merkezlerini içeren kompleks sistemler aracılığıyla sağlanır. Bunların tamamı özel bir sinir ağı ve sinyalleme mekanizmalarıyla ilişkilidir (Ashrafi, 2007). Sistem birçok kişide yetişkin hayatı süresince oldukça dar bir aralıkta değişir ve bu stabilite enerji homeostazisi olarak tanımlanır (Schwenk ve ark, 2013). Örneğin gelişmiş ülkedeki bir birey her yıl yaklaşık 1 milyon kilo kalori tüketir ve sistemi %1 gibi küçük bir hata payıyla çalışır (Silverstone, 2005). Ancak yeme davranış bozukluğu ya da obez olan bireylerde bu enerji giriş ve çıkışındaki balans dengesizleşir ya da bozulur (Hinney ve ark, 2014).

Beyindeki hipotalamus bölgesi vücut ağırlık düzenlenmesinde görevli anahtar otonom sinir sistemidir (Hinney ve ark, 2014). Vücut metabolizmasının yanısıra birçok hayati fonksiyonda belirleyici rol oynamaktadır (Ashrafi, 2007). Beslenme

merkezi olarak tanımlanan Lateral Hipotalamik Bölge (LHB) ve doyumluk merkezi olarak tanımlanan ventro mediyal hipotalamus (VMH) vücut ağırlığını düzenleyen birbirlerine zıt etkili birimlerdir (Hinney ve ark, 2014). Etkileşim sürecinde anoreksijenik ve oreksijenik nörohormonların seviyelerinde değişiklik meydana gelir (Plagemann ve ark, 2009).

Hastalık etyolojisi yönünden değerlendirildiğinde sebep oluşturucu temellerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu bağlamda beslenme davranışını yönlendiren yaşam stili faktörlerinin ve sistemdeki her bir bileşenle az ya da çok ilişkisi bulunan bireyin genetik altyapısının bilinmesi kritik rol oynar.

1.5.2. Obezitenin Yaşam Stili Faktörleri

Günümüz modern yaşam stili insanda “pasif obezite” olarak tanımlanan probleme yol açar (Field ve ark, 2008; Böttcher ve ark, 2011). Nitekim yapılan bir çalışmada, laboratuvar hayvanlarının standart beslendiklerinde sağlıklı vücut ağırlıklarını koruyabildiği ancak lezzetli, rafine edilmiş yağ ve şeker zengini diyetle beslendiklerinde hızla kilo alarak obez oldukları gözlenmiştir (Bray, 2004; Johnson ve Jebb, 2009).

Vücut ağırlığı, bireyin yaşamı boyunca gerçekleştirdiği enerji alım ve harcamalarının bileşkesidir (Herrera ve Lindgren, 2010). Denge durumu zorunlu ve talebe bağlı enerji harcamalarıyla gerçekleşir (Garver ve ark, 2013). Enerji harcanmasında temel olarak 3 ana bileşen vardır. Bunlar; dinlenme hali enerji harcanımı (%50-80), termogenezis (%10) ve fiziksel aktivite (%10). Dinlenme hali enerji harcanımı bireyin vücut büyüklüğü ve kompozisyonunun kaçınılmaz sonucudur. Termogenez gıdanın sindirilmesi ve işlenmesinde ya da termoregülasyonunda harcanan standart enerjiyi gösterir. Diğer taraftan fiziksel aktivitede kullanılan enerji talebe bağlıdır ve modifiye edilebilir (Johnson ve Jebb, 2009).

1.5.2.1. Fiziksel Aktivite

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) ve Hastalık Kontrol-Önleme Merkezi (Disease Control-Prevention Center, DCC) tanımlamasına göre fiziksel aktivite (FA), iskelet kaslarının kontraksiyonu aracılığıyla enerji harcanmasını anlamlı şekilde arttıran vücut hareketleridir (Gunnarsdottir ve ark, 2014). FA her zaman 24 saatlik periyot için hesaplanır ve programlanmış aktivitelerin değerlendirilmesinde kullanılmaz. FA incelemesi bireyleri düşük aktif, normal aktif ve aşırı aktif olarak 3 gruba ayırır (Schutz ve Dulloo, 2014). FA kiloyu etkileyebilir ancak aynı şekilde kilo da FA'nın yoğunluğunu ya da doğasını etkileyebilir. Bu yüzden kantifikasyonu oldukça komplekstir (Johnson ve Jebb, 2009). Önemli bir davranış stili olarak görülmesinin nedeni enerji harcanmasındaki artış anlamına gelmesidir. Çünkü FA modifiye edilebilen bir enerji harcama yolu olup son 20 yılda obezitedeki dramatik artışı etkileyen önemli davranışsal faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Waalén, 2014).

FA aşırı kiloluluk ve obeziteyi önlemede anahtar bir noktadır. Bireyler arasında günlük enerji harcamasının yaklaşık olarak %20-30'undan sorumludur (Gunnarsdottir ve ark, 2014). Epidemiyolojik araştırmalar FA ile obezite arasında gıda tüketiminden daha zıt bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek FA ile azalmış yağlanma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Guinhouya, 2011). Toplum sağlık rehberindeki değerlere yakın FA seviyelerini yakalayan bireylerin yakalamayanlara göre daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları belirlenmiştir. Benzer şekilde 6 yıllık periyotta takiplenen hastalarda günde 1 saatlik hareketli yürüyüşün obez olma riskini %24 azalttığı belirtilmiştir (Gunnarsdottir ve ark, 2014).

1.5.2.2. Diyet ve Yeme Alışkanlıkları

Obeziteye yol açan diyetin incelenmesi günlük yaşantıda tüketilen tüm gıdaların belirlenmesi anlamına gelir. Batı toplumunda 2 gıdaya eğilim söz konusudur.

Bunlardan birisi kek, pasta, bisküvi, çikolata, şekerleme, tatlandırılmış içecekler, rafine tahıllar, fast food ve yüksek yağlı süt ürünleri ile karakterize “batılı diyet”, diğeri ise daha çok meyve, sebze, tam tahıllar ve az yağlı süt ürünlerinden oluşan “tutumlu diyet”tir”. Prospektif analizlerde “tutumlu diyet” yetişkinlerde düşük obezite riskiyle ilişkilendirilmiştir (Johnson ve Jebb, 2009).

Bireyin obezite geliştirme profili oldukça erken evrelerde şekillenmektedir (Field ve ark, 2008). Buna göre 28 çalışmayı kapsayan 300.000 kişinin katıldığı bir meta analizde beslenme kaynağı olarak sadece anne sütü kullanan çocukların obezite geliştirme risklerinin formülasyonlu beslenenlere göre %13 az olduğu olduğu belirlenmiştir (Lawlor ve ark, 2011). Okul çağındaki çocuk diyetinin incelendiği prospektif bir araştırmada enerji yönünden zengin, düşük lif içeren, yüksek yağlı gıdalarla beslenen çocukların sağlıklı beslenenlere göre 2 yıl içinde aşırı adipozite geliştirme olasılıklarının 4 kat arttığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde tatlandırılmış içecek tüketiminin çocuklarda hızlı kilo alınması riskini arttırdığı belirlenmiştir (Bray, 2004).

Yetişkin bireylerin günlük yaşantıları da bu süreçte belirleyici rol oynamaktadır. Buna göre şeker tüketimi ve vücut ağırlığı incelendiğinde genellikle zıt bir ilişki söz konusudur. Yüksek yağlı diyet ise düşük hacimde, damak tadı yüksek ve genellikle enerji yoğunluğu fazla bir beslenme sunarak kilo alınması riskini artırır (Phelan ve ark, 2007). İlginç şekilde Zemel ve arkadaşları, yüksek VKE ile kalsiyum alımı arasında ters ilişki göstermiştir (Zemel ve ark, 2000). Diğer taraftan öğün sıklığı ve obezite gelişme riski arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Aşırı kilolu bireylerin normal kilolu bireylerden daha az sıklıkta yedikleri belirlenmiştir. Ancak yeme frekansı lipid ve glikoz metabolizmasını değiştirmektedir (Bray, 2004).

1.6. Obezitede Gen-Çevre Etkileşimi

Gen-çevre etkileşimi, çevresel etkenlerin genotip üzerinde olan etkisi sonucunda fenotipte kendini göstermesi olarak tanımlanabilir (Russo ve ark, 2011; Moreno ve

ark, 2011). Obezitede gen-çevre etkileşiminde yer alan başlıklar arasında bireyin fetal evresi, çocukluk çağı gelişimi, yaşamı boyunca sahip olduğu beslenme profili ve aktivite dağılımı bulunmaktadır (James ve Gill, 2004; Pérusse ve ark, 2014). Obezitenin genetik temeli üzerine yapılan çalışmalar aday gen bölgelerinin geniş bir listesini sunmaktadır (Hinney ve ark, 2010; Fall ve Ingelsson, 2014). Söz konusu genetik bileşenler bağımsız çalışmalar tarafından doğrulansa da genetik etkenlerin obezite yatkınlığına katkısı her bireyde farklı derecede olup, gen ekspresyonlarında çevresel faktörler göze alınmalıdır (Böttcher ve ark, 2011).

Fetal evrede maternal obezitenin varlığı gelecek neslin aşırı kiloluğuyla ilişkilendirilmektedir ve genellikle bebeklerin doğum ağırlığı anneye benzer olmaktadır (Stettler, 2007). Annenin ilk 3 ayındaki VKE değeri ile bebeğin ilk 4 yılındaki obezite geliştirme riskini 5.000 çocukla inceleyen bir çalışmada ilişki tespit edilmiştir (Lawlor ve ark, 2011). Benzer şekilde, gebelik süresince annenin kilo almasıyla bebeğin gelecek yaşantısındaki VKE ya da obezitesini değerlendiren bir çalışmada da ilişki gözlenmiştir (Moreno ve ark, 2011). Gebelik dönemindeki maternal açlık da, fetüsün hayatında belirleyici rol oynayabilmektedir. İkinci dünya savaşında, 1968-70 Nijerya sivil savaşında ve Çin 1959-61 döneminde kıtlığa maruz kalan annelerin çocuklarında yapılan araştırmalarda, obeziteyi kapsayan çeşitli metabolik sendromların görülme olasılığının arttığı belirlenmiştir. Bu durumun, genlerde farklı metilasyon profillerinin oluşmasına, gebelik dönemine ve fetüsün cinsiyetine bağlı belirlendiği ifade edilmiştir (Low ve ark, 2014). Nitekim, fetüsün postnatal dönemde hayatta kalması için gelişen adaptasyonun gelecek yaşantısında risk oluşturduğu düşünülmektedir (Kuzawa ve ark, 2007).

Gelişime dönemi değişikliklerinin, yetişkin yaşamı üzerine etkileri sadece fetal evreye değil aynı zamanda postnatal periyoda ve çocukluk dönemine de bağlıdır. Emzirme döneminde anne diyeti ile bebeğin gıdalara geçiş döneminin, ilerleyen yaşantıda gıda tercihlerini ve iştah kontrolünü belirlediği gözlenmiştir (Low ve ark, 2014). Diğer bir çalışmada bebeğin emzirme döneminin uzunluğu ile gelecek yaşantısında aşırı kilolu olması arasında doza bağlı ters orantı olduğu bildirilmiştir (Moreno ve ark, 2011). İskoç'ya da okul öncesi dönemde 3-4 yaş arası 32.200 çocukla ve Çek Cumhuriyetinde 6-14 yaş arası 33768 çocukla yapılan

retrospektif çalışmalarda anne sütüyle beslenme ilerleyen dönemde obezite riskini önemli ölçüde azaltan bir faktör olarak belirlenmiştir (Bray, 2014). Çocukluk çağındaki 3-10 yaş arası en kritik dönemi oluşturmakta olup, obezite ne kadar erken gelişirse yetişkin dönem için risk o derecede artmaktadır (Bray, 2004). Okul öncesi dönemde obez tanısı konulan çocukların %25'i, obezitesini 7 ve 12 yaşlar arasında devam ettirenlerin ise sırasıyla %41 ve %75'i yetişkin dönemlerinde obezitesini koruduğu belirlenmiştir (Nanney, 2007). Anne sütüyle beslenmenin gelecek yaşantıdaki adipoziteye etkisini 1-70 yaş aralığındaki 35.301 kişiyle değerlendiren bir meta analizde, formülasyonlu beslenme ile daha yüksek VKE değerine sahip olmak arasında ilişkili bulunmuştur (Bray, 2014).

Gen-çevre etkileşiminin incelenmesinde ikiz grupları ve evlat edinme verilerinin değerlendirilmesi önemli veriler sağlamıştır. Örneğin, Heitmann ve arkadaşları, ikizlerin 6 yıllık periyottaki vücut ağırlığı değişimini inceledikleri çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde yüksek korelasyon gözlemlemiş ve özellikle erkek tek yumurta ikizlerinde fiziksel aktiviteye bağlı genotip-çevre ilişkisini ortaya koymuştur (Pérusse ve ark, 2014). 30.000 ikizin, ebeveynlerini, kardeşlerini ve çocuklarını kapsayan bir çalışmada VKE korelasyonu tek yumurta ikizleri için %74, çift yumurta ikizleri için %32, kardeşler için %25, ebevey-çocuk için %19, evli çiftler için %12 ve evlatlık bireyler için %6 olarak tespit edilmiştir (Lawrence ve Chowdhury, 2009). Benzer şekilde 12 tek yumurta ikiziyle haftanın 6 gününde gerçekleştirilen 1.000 kcal/gün fazla enerji yüklemesiyle vücut ağırlıklarının takibi çalışmasında, çiftler arasında yüksek korelasyon gözlenmiş ve sonuç yönünden en belirleyici faktörün ikizlerin genotipi olduğu ifade edilmiştir (Pérusse ve ark, 2014). Aile bireyleri arasında egzersize bağlı subkutanöz yağ dağılımının incelendiği diğer bir çalışmada ise kardeşler ve eşler arasında görülen yüksek benzerliğin ebeveyn-çocuk arasında görülmediği ve egzersize yanıtı etkileyen temel sebebin yaşa bağlı genetik ve/veya çevresel etkilerin bileşkesi olduğu ifade edilmiştir (Pérusse ve ark, 2014).

İnsan genomuyla beslenme arasında kompleks ve dinamik bir etkileşim vardır (Garver ve ark, 2013). Gıda ve diyetik bileşenler, metabolik yol izlerini eşzamanlı uyararak gen ekspresyonunu düzenler ve hücrel hedefleri etkiler (Schwenk ve ark,

2013). Bu etkileşim gen ekspresyonunu ve metabolik yanıtı düzenleyerek bireyin sağlık ya da hastalığa yatkınlığını belirler (Moreno ve ark, 2011). Beslenme profilinin enerji balansına, adipogeneze, lipid dönüşümüne, insülin sinyallemesine, adaptif termogeneze ve oksidatif metabolizmaya etkisi, incelenen parametreler arasındadır (Palou ve ark, 2011). Tüm parametreler için hücresel enerji dönüşümünü ilgilendiren hücre sinyal yolları ve metabolizma bileşenleri kritik öneme sahiptir. Örneğin, vitamin A ilişkili bileşikler ve spesifik yağ asitlerinin obezite ilişkili fenotipe yol açması ve bu bilginin tedaviye yönelik kullanımı söz konusudur. Fareler üzerinde retinoik asitle yapılan tedavi sonrasında PPAR γ^2 seviyesinin adipoz dokuda azalması nedeniyle vücut adipozitesinin düştüğü ve azalmış adipojenik/lipojenik potansiyelle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Palou ve ark, 2011). PPAR γ^2 gen bölgesinde olan bir polimorfizmin ise bireyde yetersiz beslenmeye bağlı düşük doğum ağırlığı mevcutsa yetişkin döneminde artmış obezite riskiyle ilişkilendirilmiştir (Kuzawa ve ark, 2007). Vitamin D ile aşırı kilolu ya da obez bireyler arasında ilginç bir ilişki vardır. Sportif aktiviteye bağlı kilo vermenin değerlendirildiği bir çalışmada vitaminin vücuttaki konsantrasyonu adipozite oranıyla ters ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kilo verme ve vücut yağ kütlelerinde azalma, serumdaki vitamin D konsantrasyonu ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (Tussing ve Nguyen, 2007).

1.7. Obezitenin Genetik Faktörleri

Obezogenik çevrelerde sağlıklı vücut ağırlığına sahip bireylerin olması obezitede belirleyici başka faktörlerin de olduğunu göstermektedir (Hoed ve Loos, 2014). Bu faktörler arasında, obeziteye neden olan genetiksel yatkınlık önemli bir yere sahiptir (Dubern ve Tounian, 2007). Genetik katkıda, az rastlanan güçlü tek genli formlardan, birden fazla genin sebep olduğu poligenik karakterlere kadar uzanan formlar bulunmaktadır (Hinney ve ark, 2014).

²PPAR γ , yağ asidi alımı, beta oksidasyon ve ısı olarak enerji dağıtımında görevli genlerin ekspresyonunu uyaran bir transkripsiyon faktörüdür.

Obezite için aile bireyleri ve ikizler arasındaki benzerlikler genetik incelemeler yönünden kullanışlı olup, önemli bulgular elde edilmiştir (Clément, 2008). İkiz çalışmalarına göre genetik yapı VKE varyansını %40-70 oranında etkilemektedir (Calton ve Vaisse, 2009). Yağ kütlesi yönünden ikiz grupları arasında benzerlik tek yumurta ikizlerinde %80, çift yumurta ikizlerinde %40'a kadar yükselebilmektedir (Grant, 2014; McCormack, 2014). VKE'nin kalıtımını incelemek amacıyla 8-11 yaşları arasında 5.000'den fazla ikiz çiftiyle 2008 yılında yapılan bir çalışmada çevresel etkinin %10, kalıtımın %77 belirleyici olduğu tespit edilmiştir (Pérusse ve ark, 2014). Benzer şekilde yaşa bağlı vücut ağırlığı korelasyonunun incelendiği bir çalışmada, 1974 tek yumurta ve 2097 çift yumurta erkek ikizlerindeki uyumun sırasıyla yaklaşık olarak %80 ve %40 olduğu gözlemlenmiştir (Lawrence ve Chowdhury, 2009). 1-18 yaş aralığındaki bireyleri kapsayan 9 ikiz çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde çocukluk çağı obezitesine genetik katkının %60-90 aralığında olduğu doğrulanmıştır (Pérusse ve ark, 2014). Daha yakın zamanda ise 8.000'den fazla tek yumurta ikizini ve yaklaşık 10.000 çift yumurta ikizini değerlendiren bir meta analizde VKE kalıtımının yaşamın farklı evrelerinde %60-80 aralığında kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu evrelerde çevresel faktörlerin katkısının yaşla birlikte %14'ten %40'a yükseldiği görülmüştür (Pérusse ve ark, 2014).

Aile çalışmalarında gözlemlenen VKE'deki varyans ise ikizlerde gözlenenenden daha düşüktür ve % 20-50 aralığında değişmektedir (McCormack, 2014; Pérusse ve ark, 2014). Evlatlık alınmış çocukların farklı çevrelerde yetişmelerine rağmen biyolojik ebeveynleriyle aralarında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmüştür (Grant, 2014). Ancak ebeveyn kimliğine ait yanlış bilgilendirme %8 civarındadır ve bu yüzden güvenirliliği düşüktür (Lawrence ve Chowdhury, 2009). Norveç'te yapılan ve 23.936 evli çifti, 43.586 ebeveyn-çocuk çifti, 19.157 kız kardeş çifti ve 2.400'den fazla ikinci derece akrabayı kapsayan aile çalışmasında VKE kalıtımı %39 olarak tespit edilmiştir (Pérusse ve ark, 2014). Daha yakın zamanda İngiltere'de 22.297 bireyle gerçekleştirilen araştırmada aile içinde VKE açısından %19 kalıtım olduğu gösterilmiştir (Lawrence ve Chowdhury, 2009). Aile çalışmalarında düşük değerlerin

elde edilmesi akraba olmayan daha fazla sayıda bireyin aynı çevresel koşullar içinde değerlendirmeye alınmasına bağlanmaktadır (Pérusse ve ark, 2014).

Genetik faktörlerin etkisi farklı toplumlarda daha net olarak görülebilmektedir. Örneğin, obezite görülme sıklığı Avrupa ve Asya ırklarında %35 ya da daha az iken Pima yerlileri ve Güney adaları populasyonlarında %50 ve daha fazladır (Grant, 2014). Benzer şekilde Amerikan toplumunda farklı etnik gruplar arasındaki dağılımın incelendiği bir çalışmada, obezite görülme sıklığının Avrupa kökenli Amerikalılara göre Afrikalı, İspanyol ve Kızılderili ırklarda yüksek olduğu, Asyalı Amerikalılarda ise düşük olduğu gözlemlenmiştir (Cena ve Turconi, 2007).

1.7.1. Sendromik Obezite

Sendromik obezite otozomal ya da X'e bağlı kalıtım kalıbına uyan genetik düzensizliklerin bir sonucudur (Herrera ve Lindgren, 2010). Sendromik obezite genetiksel olarak kompleks olup, enerji balansından sorumlu lokusların ortak etkisiyle meydana gelmektedir (Garver ve ark, 2013). Tek genli obezite formlarında olduğu gibi sendromik obezite genleri yüksek penetrans gücüne sahiptir ve tespitlerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Herrera ve ark, 2011; Herrera ve Lindgren, 2010). En iyi bilinen örnekleri arasında Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alstrom, Carpenter, Rubinstein-Taybi, ve Cohen sendromları bulunmaktadır (Waaen, 2014; Garver ve ark, 2013). Sendromlu bireyler genelde, aşırı obezite, fiziksel dismorfoloji, zihinsel bozukluklar ve bazı tanımlanamayan nöroendokrin anormallikleri sergilemektedir. Bunlar arasında zihinsel ve nöroendokrin kaynaklı olanların özellikle hipotalamusu hedef alarak enerji balansını bozdukları öngörülmektedir (Hinney ve ark, 2014; Hinney ve ark, 2010). Sonuç olarak bireyler kilo alınmasını tetikleyen ciddi dereceli hiperfajya ve azalmış doygunluk göstermektedir (Waaen, 2014).

1.7.2. Tek Genli Obezite

Obezite için tek genli kalıtım ifadesi fenotip üzerinde güçlü etkiye sahip sıkı şekilde genotip-fenotip ilişkisi bulunan bir gen bölgesini ifade etmektedir (Mendelyan kalıtım) (Hinney ve ark, 2010). Obeziteye neden olan tek gen defekti ilk defa 1997 yılında tanımlanmıştır (Hinney ve ark, 2014; Herrera ve Lindgren, 2010).

Tek genli obeziteye neden olan mutasyonlar vücudun enerji homeostazisinde görevli hipotalamus ilişkili leptin/melanokortin yolağındadır ve artmış iştah, azalmış doyumluk ile karakterizedir (Herrera ve Lindgren, 2010; Waalen, 2014). İnsan obezitesinin tek genli birçok formunun tespitinde kemirgen modelleri önemli rol oynamıştır ve son 20 yılda öne çıkan gen bölgeleri tablo 1.2'de verilmektedir (Hinney ve ark, 2014). Leptin yolağında görevli genlerde gözlenen nadir homozigot mutasyonlar aşırı obeziteye yol açarken, heterozigot mutasyonlar daha zayıf ve düşük penetranslı obezite formlarına sebep olurlar. Melanokortin-4 reseptör geni (MelanoCortin 4 Receptor, *MC4R*) mutasyonları ise populasyonda en az %0.05, obez yetişkinlerde en az %0.5-1, obez çocuklarda ise %1-6'lık görülme değerleri ile en yaygın olanıdır (Waalen, 2014).

Tablo 1.2: Avrupada tanımlanan obezite tek gen formları ve hipotalamustaki ekspresyonları (Hinney ve ark, 2014).

Gen	Gen Adı	Hipotalamusta Ekspresyon
<i>LEP</i>	Leptin	Hayır
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	Evet
<i>MC4R</i>	Melanocortin-4 receptor	Evet
<i>BDNF</i>	Brain-derived neurotrophic factor	Evet
<i>NTRK2</i>	Neurotrophin receptor TrkB	Evet
<i>SH2B1</i>	SH2B adaptor protein 2 isoform 1	Evet
<i>POMC</i>	Pro-opiomelanocortin	Evet
<i>PCSK1</i>	Prohormone convertase 1 gene	Evet
<i>TUB</i>	Tubby gene	Evet

1.7.3. Çok Genli Obezite

Poligenik varyantlar, özel bir gen lokasyonunda kantitatif bir fenotipin kalıtımını kontrol eden ya da kalitatif karakterin ekspresyonunu modifiye eden alleller grubu olarak tanımlanır (Hinney ve ark, 2010). Her bir varyant kantitatif nitelik üzerinde az etkiye sahip olsa da, etkileri birleşerek güçlü bir sonuç ortaya koyabilir (Hinney ve ark, 2014). Vücut ağırlık düzenlemesinde görevli birçok poligenik varyant vardır ve toplam sayıları 100'ü aşmaktadır (Hinney ve ark, 2010).

Poligenik karakterleri belirlemeyi amaçlayan genetik çalışmalar aday genlerin içinde ya da çevresindeki varyasyonların (genetik polimorfizm ya da tek nükleotid polimorfizmi) analizine odaklanır. Bu amaçla aile üyelerinden ya da akraba olmayan bireylerden oluşan araştırma gruplarında özel gen bölgeleri için bağlantı ya da ilişkilendirme çalışmaları yürütülür (Clément, 2008). Genom ölçekli ilişkilendirme çalışmaları (Genome Wide Association Studies, GWAS) son yıllarda kompleks niteliklerin genetik mekanizmalarını ortaya koymada oldukça başarılı olmuştur (Herrera ve Lindgren, 2010). Vücut ağırlığı açısından birçok GWAS analizi ve bunların meta analizleri yayınlanmıştır. Günümüzde GWAS ile tespit edilmiş 50'den fazla genetik varyant bulunmaktadır (Hinney ve ark, 2014) (Tablo 1.3). Bu varyantların VKE üzerindeki ortalama etkileri yaklaşık olarak $0.03-0.50 \text{ kg/m}^2$ 'dir (Hinney ve ark, 2010). Araştırmalarda *MC4R* ve *FTO* gen bölgelerinde elde edilen sonuçlar öne çıkmaktadır (Loos, 2012). İlginç şekilde bir kopya sayı varyantı (Copy Number Variant, CNV) ilk defa potansiyel olarak obeziteyle ilişkilendirilmiştir ve *NEGR1* genine yakın bölgede bulunmaktadır (Herrera ve ark, 2011; Calton ve Vaisse, 2009).

Tablo 1.3: GWAS araştırmalarında obeziteyle ilişkisi tespit edilen genler ve tek nükleotid polimorfizm (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) bölgeleri (Fall ve Ingelsson, 2014; Hinney ve ark, 2014).

En yakın Gen Bölgesi	Gen Adı	Allel Etki Frekansı	En Düşük P Değeri	VKE Etki Gücü (kg/m ²)
<i>PFKP</i>	Phosphofruktokinase, platelet	0.10	4.87×10^{-6}	0.84
<i>FTO</i>	Fat mass and obesity associated gene	0.42	4.80×10^{-120}	0.39
		0.41	1.10×10^{-47}	0.08
<i>MC4R</i>	Melanocortin-4 receptor	0.24	6.43×10^{-42}	0.23
		0.29	1.20×10^{-12}	0.04
<i>SEC16B</i>	Leucine zipper transcription regulator	0.19	3.56×10^{-23}	0.22
<i>SLC39A8</i>	Solute carrier family 39 member 8	0.07	1.50×10^{-13}	0.19
<i>BDNF</i>	Brain-derived neurotrophic factor	0.78	4.69×10^{-26}	0.19
		0.84	3.20×10^{-11}	0.04
<i>GNPDA2</i>	Glucosamine-6-phosphate deaminase 2	0.43	3.78×10^{-31}	0.18
<i>GPRC5B</i>	G protein-coupled receptor, family C, group 5	0.87	2.91×10^{-21}	0.17
<i>PRKD1</i>	Protein kinase D1	0.04	5.76×10^{-11}	0.17
<i>SH2B1</i>	SH2B adaptor protein 2 isoform 1	0.40	1.88×10^{-20}	0.15
		0.41	2.20×10^{-14}	0.15
<i>GIPR</i>	Gastric inhibitory polypeptide receptor	0.80	1.88×10^{-16}	0.15
<i>ETV5</i>	Ets variant gene 5	0.82	1.69×10^{-18}	0.14
		0.77	7.20×10^{-11}	0.04
<i>POMC</i>	Pro-opiomelanocortin	0.47	6.17×10^{-22}	0.14

<i>NEGR1</i>	Neuronal growth regulator 1	0.61	1.61×10^{-22}	0.13
		0.58	1.20×10^{-11}	0.03
<i>TFAP2B</i>	Transcription factor AP-2 beta	0.18	2.90×10^{-20}	0.13
<i>MAP2K5</i>	Mitogen-activated protein kinase kinase 5	0.78	1.19×10^{-18}	0.13
<i>NRXN3</i>	Neurexin 3	0.21	2.75×10^{-11}	0.13
<i>FAIM</i>	Fas apoptotic inhibitory molecule	0.38	1.82×10^{-17}	0.12
<i>CTNNB1</i>	Catenin b-like 1	0.05	2.68×10^{-7}	0.12
<i>LRRN6C</i>	Leucine rich repeat and Ig domain containing 2	0.31	2.65×10^{-13}	0.11
<i>HMGCR</i>	hydroxy-methyl glutaryl-Coenzyme A reductase	0.63	2.17×10^{-13}	0.10
<i>FANCL</i>	Fanconi anaemia, complementation group L	0.29	1.79×10^{-12}	0.10
<i>CADM2</i>	Immunoglobulin superfamily, member 4D	0.20	3.94×10^{-11}	0.10
<i>TMEM160</i>	Transmembrane protein 160	0.67	1.64×10^{-12}	0.09
<i>LRP1B</i>	Low density lipoprotein- related protein 1B	0.18	1.35×10^{-10}	0.09
<i>MTIF3</i>	Mitochondrial translational initiation factor 3	0.24	9.48×10^{-10}	0.09
<i>PRL</i>	Prolactin	0.41	2.83×10^{-7}	0.08
<i>TNNI3K</i>	TNNI3 interacting kinase	0.43	8.16×10^{-14}	0.07
<i>ZNF608</i>	Zinc finger protein 608	0.48	1.97×10^{-9}	0.07
		0.41	1.59×10^{-12}	0.06
<i>MTCH2</i>	Mitochondrial carrier 2	0.34	1.90×10^{-11}	0.07
		0.67	3.01×10^{-9}	0.06
<i>KCTD15</i>	Potassium channel tetramerisation domain	0.67	4.50×10^{-12}	0.06
<i>PTBP2</i>	Polypyrimidine tract binding protein 2	0.59	3.68×10^{-10}	0.06

<i>TUB RPL27A</i>	Tubby gene ribosomal protein L27a	0.52	2.80×10^{-9}	0.06
<i>NUDT3</i>	Nudix-type motif 3	0.21	3.02×10^{-8}	0.06
<i>NPC1</i>	Niemann – Pick disease, type C1 precursor	0.44	7.67×10^{-8}	0.06
<i>MAF</i>	v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene	0.43	3.80×10^{-13}	0.03
<i>PTER</i>	Phosphotriesterase related	0.09	2.08×10^{-7}	0.02

1.8. Obezitede Genetik Araştırmalar

Moleküler genetik çalışmalarla bugüne kadar, tüm otozomlarda ve X kromozomunda obeziteyle ilişkili farklı lokasyonlar tanımlanmıştır (Herrera ve Lindgren, 2010). Obeziteye neden olan genetik faktörlerin tespitinde hipotezli araştırmalardan hipotezsiz araştırmalara doğru bir yönelim olmuştur (Garver ve ark, 2013; Loos, 2012). Bu amaçla ilk zamanlarda pivot göstergelerinden birisi obezite olan Prader-Willi (PWS), Cohen, Alstrom ve Bardet-Biedl gibi genetik sendromlar hipotezli yaklaşımla kolaylıkla tanımlanmış ve haritalandırılmıştır (Waaen, 2014; Garver ve ark, 2013). Ancak mendelyen kalıtmıli (tek genli obezite) obezite durumu oldukça nadirdir ve toplum geneli düşünöldüğünde problem poligeniktir (Hinney ve ark, 2014; Böttcher ve ark, 2011). Bu yüzden tek genli ve sendromik obezitede kesin sonuçlar hızlı bir şekilde elde edilmesine rağmen aynı durum genel obeziteyi ilgilendiren genler için geçerli değildir (Herrera ve ark, 2011).

Genel obeziteye yönelik genetik varyantların araştırılmasına 1995’li yıllarda hipotezli aday gen çalışmalarıyla (Candidate Gene Studies, CGS) başlanmıştır (Loos, 2012). Söz konusu çalışmalarda aşırı obezite, erken gelişen obezite vakalarından veya transgenik hayvan modellerinden yararlanılarak aday genler belirlenmiş ve daha sonra varyasyonları genel populasyonda obezite açısından değerlendirilmiştir (Hinney ve ark, 2014; Ashrafi, 2007). Yüzlerce aday gen belirlenmesine rağmen, sadece birkaçı obeziteyle ilişkilendirilmiştir (Hinney ve ark, 2010). 1990’ların

sonuna doğru hipotezli genom ölçekli bağlantı analizleri (Genome Wide Linkage Studies, GWLS) başlamıştır³ (McCormack ve Grant, 2013). 15 yıllık süreç bir bütün olarak incelendiğinde CGS ve GWLS araştırmaları sınırlı ölçüde başarı elde etmiştir (Loos, 2012). Yetersizliğe sebep olarak genel obezitenin poligenik karakteri ve incelenen populasyonun azlığı gösterilmektedir (Hinney ve ark, 2010; Böttcher ve ark, 2011). Daha sonra kullanılmaya başlanan GWAS ise genel obeziteyle ilişkili genlerin keşfinde önemli sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (Fall ve Ingelsson, 2014).

1.8.1. Aday Gen Çalışmaları

Aday gen çalışmaları (Candidate Gene Studies, CGS), 2007 öncesinde yoğun bir şekilde yapılmıştır (Loos, 2012). Araştırma sistemi, bilgisayarlı tomografi (Computer Tomography, CT) veya manyetik rezonans (Magnetic Resonance, MR) görüntülemeye benzer patogeneze sahip bireylerin, mikrosatellit markerlar kullanılarak hedef gen bölgesinin tanımlanmasına dayalıdır (Herrera ve Lindgren, 2010; Wagner ve ark, 2013). Sendromik ve tek genli obezite genlerinin tespitinde oldukça başarılı sonuçlar vermesine rağmen genel obezite yatkınlığına ait genlerin bulunmasında yetersiz kalmıştır (Herrera ve ark, 2011). Çünkü bu çalışmalar, kohort küçüklüğü, örnek tutarsızlıkları, fenotipleme belirsizlikleri, genotiplendirme problemleri, hedeflenecek gene ait fizyolojik ve biyolojik veri yetersizliklerine sahiptir (Böttcher ve ark, 2011; Herrera ve ark, 2011; Hinney ve ark, 2010). Yaklaşık 31.000 kişiyi kapsayan 37 çalışmanın meta analizinde bile herhangi bir bağlantı bölgesinin sonucu doğrulanamamıştır (Herrera ve Lindgren, 2010). Ayrıca aday gen olarak sunulan bölgelerden hiçbirisi GWAS incelemelerinde dikkate değer bir sonuç vermemiştir (Wagner ve ark, 2013).

³ Araştırmalarda 400–600 polimorfik marker tarama amaçlı kullanılmıştır (Loos, 2012).

1.8.2. Genom Ölçekli Çalışmalar

2005 yılından itibaren kullanılmaya başlanan genom ölçekli çalışmalar fenotipte az etkili varyantların tespitinde yeni bir çağ başlatmıştır (Hinney ve ark, 2010). Bu amaçla genomun %65'inden fazlasını kapsayan yaklaşık 300.000 SNP'nin kullanıldığı 15 çalışma yayınlanmıştır (Herreraa ve ark, 2011). Araştırmalarda tespit edilen gen bölgelerinin birçoğu, merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonunu etkileyenler veya adipoz doku vb. birimler aracılığıyla periferal etkinlik gösterenler olarak 2 genel kategoride yer almaktadır (Garver ve ark, 2013; Herrera ve Lindgren, 2010). Ekspresyonları merkezi sinir sisteminde özellikle hipotalamus bölgesinde toplanan gen gruplarının iştah, doyumluk, enerji harcanması ve davranışı etkileyerek tek genli sendromlara benzer bir mekanizmaya sahip oldukları düşünülmektedir (Calton ve Vaisse, 2009; Hinney ve ark, 2014). Diğer taraftan periferal etkinliğe sahip bazı gen gruplarının epigenetik mekanizmayı da kapsayacak şekilde hücre canlılığını, migrasyonunu, farklılaşmasını ve lipid biyosentezi gibi metabolik fonksiyonları düzenleyerek obeziteye katkı yaptıkları düşünülmektedir (Herreraa ve ark, 2011; Schwenk ve ark, 2013).

1.8.2.1. Genom Ölçekli Bağlantı Analizi Çalışmaları

Genom ölçekli bağlantı analiz çalışmaları (GWLS), CGS ile GWAS arasında bir geçiş evresi niteliğindedir (Böttcher ve ark, 2011). Sistem belirli bir fenotip için genomik bağlantı verisini kullanarak sorumlu gen ya da genleri barındıran kromozomal bölgeyi tanımlamayı amaçlar (Hinney ve ark , 2010). 2006 yılına kadar ailesel obezite gösteren örnek gruplarında ve vaka/kontrol çalışmalarında kullanılmıştır (Herreraa ve ark, 2011). Bugüne kadar 80'den fazla GWLS çalışması yapılmış ve 300'den fazla kromozomal lokasyon tanımlanmıştır (Hinney ve ark, 2010). Ancak hiçbirisi obezite nedeni gen ya da varyantı başarılı bir şekilde gösterememiştir (Loos, 2012). Çünkü bağlantı analizleri yüksek penetranslı varyantları belirlemeye uygundur ve düşük frekanslı gen bölgelerinin tespitinde

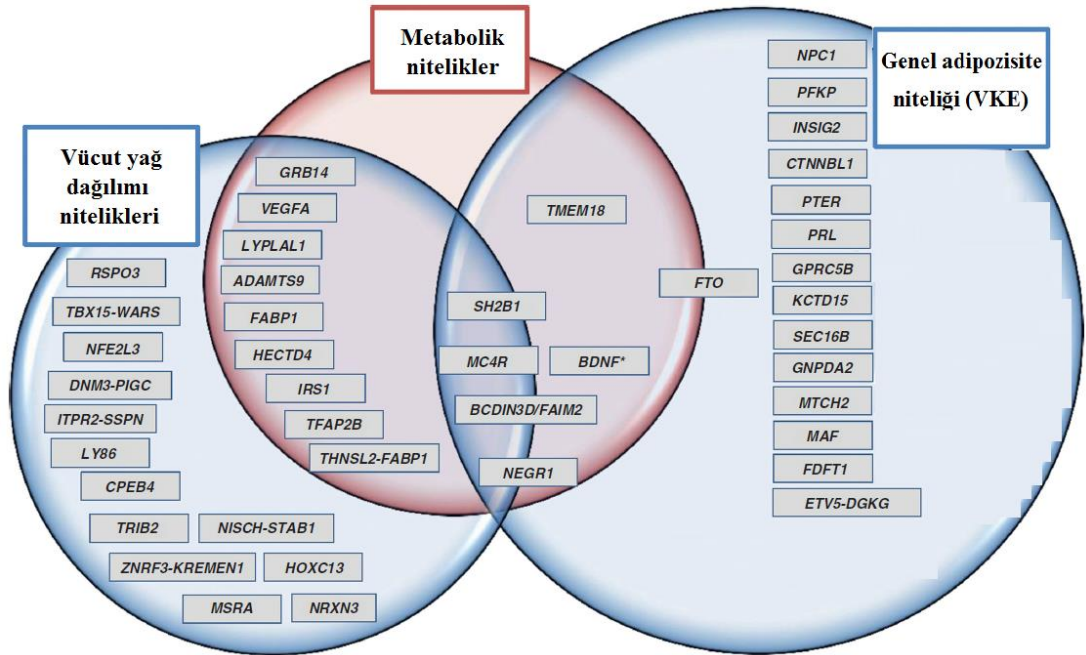
örnekleme sayıları GWAS çalışmalarına göre oldukça düşük kalmaktadır (Fall ve Ingelsson, 2014).

1.8.2.2. Genom Ölçekli İlişkilendirme Çalışmaları

Genom ölçekli ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), hastalıkla ilişkili genetik varyantları bağlantı dengesizliği avantajını kullanarak bulmaya çalışır (McCormack ve Grant, 2013). Sistem düşük penetranslı poligenik varyantları tanımlamaya daha uygundur. Belirlenen varyantların birçoğu hastalık nedeni olmamasına rağmen patolojik varyanta yakın konumda bulunması yönünden önemlidir (Hinney ve ark, 2010). Bugüne kadar VKE ve adipozite için 4 aşamalı bir gelişme dönemi gözlenmiştir (Loos, 2012). Günümüzde obeziteyle ilişkisi bağımsız çalışmalarca doğrulanmış 50'den fazla GWAS gen bölgesi mevcuttur (Garver ve ark, 2013) (Tablo 1.3). Bilinen bu poligenik varyantların VKE üzerindeki total etkileri 0,2-0,4 kg/m² civarındadır ve bu değer aralığı 160-180 cm boyundaki bir yetişkin vücut ağırlığının 500-650 gramına denk gelmektedir (Hinney ve ark, 2014; Calton ve Vaisse, 2009). Avrupa atasal toplumlarda *FTO*, *TMEM18* ve *MC4R* gen bölgeleri en önemli adaylar olarak gösterilmiştir (Waalén, 2014). *MC4R* gen bölgesinin 188 kb ilerisinde bulunan SNP değişimi güçlü ilişki gösterilen ilk lokasyondur (Herrera ve ark, 2011). *FTO* gen bölgesi ise tespit edilmiş en güçlü etkili lokustur⁴ (Waalén, 2014). Riskli *FTO* allelini homozigot taşıyan bireyler hiç taşımayan bireylere göre 2-3 kg daha kiloludurlar (Herrera ve ark, 2011). Mevcut varyantlar %40-70 olarak tanımlanan VKE kalıtımının %2'den azını açıklamaktadır ve birçok aday henüz belirlenmemiştir (Herrera ve Lindgren, 2010). Geriye kalan kısmı daha düşük frekanslı adayların oluşturduğu tahmin edilmektedir ve alternatif tarama sistemleriyle incelemeler devam etmektedir (Waalén, 2014). Bu sistemler arasında, farklı yaş/etnik gruplarla çalışma, adipozite ya da obeziteye özel profillerle çalışma, gen-gen ve gen-çevre etkileşimini inceleme, tüm genom sekanslanması bulunmaktadır (Loos, 2012). Ayrıca genom ölçekli kompleks nitelik

⁴ Tespit edilen gen bölgesi VKE kalıtımının % ~1'ini açıklamaktadır (Herrera ve ark, 2011).

analizi (Genome Wide Complex Trait Analyze, GWCTA), düşük frekanslı ya da nadir varyantların analizi ve epigenetik analiz gibi farklı yaklaşımlarda kullanılmaktadır (Waaen, 2014). Alternatif sistemlere rağmen olası gen ve gen bölgelerinin karakterizasyonu oldukça zordur. Çünkü birçoğu hem metabolik hem de yağ kütlesine ilişkin basamaklarda görev alarak multifaktöriyel etki göstermektedir (Wagner ve ark, 2013) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2: GWAS analizlerinde VKE ve vücut yağlanmasıyla ilişkili bulunan genlerin metabolik niteliklerine göre dağılımı (Wagner ve ark, 2013 kaynağından uyarlanmıştır).

GWAS ile elde edilen gen bölgelerinin ortak özelliği beyin, özellikle hipotalamus aracılığıyla, beslenme davranışını kontrol etmeleri ya da adiposite vb. obeziteyle doğrudan ilişkili hücre çeşitlerini etkilemeleridir (Fall ve Ingelsson, 2014; Willer ve ark, 2009; Speliotes ve ark, 2010). Öne çıkan gen adaylarından ikisi Transmembran Protein 18 (Transmembrane Protein, *TMEM18*) ve Nöronal Büyüme Regülatör 1 (Neuronal Growth Regulator 1, *NEGR1*)'dir (Loos, 2012). Her iki aday GWAS analizlerinin 3. araştırma safhasında Willer ve arkadaşları tarafından VKE ile ilişkilendirilmiştir ve bunu takip eden 2 bağımsız analizde doğrulanmıştır

(Willer ve ark, 2009; Speliotes ve ark, 2010; Thorleifsson ve ark, 2009). Söz konusu gen bölgeleri sahip oldukları farklı SNP varyantlarıyla obeziteye yatkınlık açısından incelenmeye devam edilmektedir (Xi ve ark, 2014; Kong ve ark, 2014; Sandholt ve ark, 2011; Wheeler ve ark, 2013; Maggie ve ark, 2010; Hester ve ark, 2012; Elks ve ark, 2010; Elks ve ark, 2012) ve anlamlı ilgi bulunan bazı SNP'lerin gerek bağımsız çalışmalarca gerekse hayvan modelleriyle doğrulamaları yapılmıştır (Lee ve ark, 2012; Dennis ve ark, 2014; Gutierrez-Aguilar ve ark, 2011; Rask ve ark, 2012; Almén ve ark, 2010) (Tablo 1.4).

Tablo 1.4: *TMEM18* ve *NEGR1* gen bölgelerinde obeziteyle ilişkisi tespit edilen SNP bölgeleri.

Transmembran Protein 18 (<i>TMEM18</i>)				
SNP Kodu	GWAS	Etkin Allel Frekansı	En düşük P değeri	Kaynaklar
rs2867125	Evet	0.83	2.77×10^{-49}	Hinney ve ark, 2014
rs6548238	Evet	0.84	3.20×10^{-26}	Fall ve Ingelsson, 2014
rs7561317	Evet	0.84	4.20×10^{-17}	Fall ve Ingelsson, 2014
rs4854344	Evet	0.15	6.8×10^{-17}	Thorleifsson ve ark, 2009
rs2947411	Evet	0.17	1.7×10^{-8}	Elks ve ark, 2010
rs13397165	Hayır	0.23	0.591	Hester ve ark, 2012
rs12463617	Evet	0.85	1.70×10^{-13}	Wheeler ve ark, 2013
rs11127485	Evet	0.12	3.48×10^{-7}	Fall ve Ingelsson, 2014
Nöronal Büyüme Regülatörü 1 (<i>NEGR1</i>)				
SNP Kodu	GWAS	Etkin Allel Frekansı	En düşük P değeri	Kaynaklar
rs1993709	Evet	0.87	5.09×10^{-13}	Wheeler ve ark, 2013
rs2815752	Evet	0.61	1.61×10^{-22}	Hinney ve ark, 2014
rs2568958	Evet	0.58	1.20×10^{-11}	Fall ve Ingelsson, 2014
rs3101336	Evet	0.32	2.5×10^{-11}	Thorleifsson ve ark, 2009
rs9424977	Hayır	0.54	0.313	Hester ve ark, 2012

1.8.3. Transmembran Protein 18 (TMEM18)

1.8.3.1. DNA/RNA Bağlayıcı Proteinler ve TMEM18

Transmembran protein 18, DNA/RNA bağlayıcı proteinler sınıfının bir üyesidir (Almén ve ark, 2010). Moleküler formu oldukça özel olup, insan membran proteinlerinin %5'inde gözlenir (Jurvansuu ve Goldman, 2011).

Membran topolojisine ait veriler, tanımlanmış çok az protein olması nedeniyle sınırlıdır. Ortolog analizlerinde, 11 farklı organizma arasında *S.cerevisiae* ve *C.elegans*'ta tespit edilememiştir. Amino asit sekansı omurgalılar ve diğer canlılar arasında önemli ölçüde korunmuştur. Türler arasındaki korunma oranı %82, omurgalılardaki korunma oranı %88'dir (Almén ve ark, 2010).

1.8.3.2. Transmembran Protein 18 (TMEM18)'in Moleküler Özellikleri

İnsanda Transmembran Protein 18 (TMEM18)'i kodlayan gen bölgesi 2p25.3 sitogenetik bandında 667.335–677.439 bazları arasında 5 ekzonlu olarak haritalanmaktadır (Şekil 1.3.A) (Omim, 2016a; Ncbi, 2016a). Protein yapısı, 140 aminoasitten meydana gelir ve 18 kDa ağırlığındadır (Gene ID:129787) (Omim, 2016a). Fonksiyonel ünite, 3 adet transmembran heliksi ve 1 adet halkasal zincir (coiled-coil) bulunmaktadır (Şekil 1.3.B ve Şekil 1.3.C) (Jurvansuu ve Goldman, 2011).

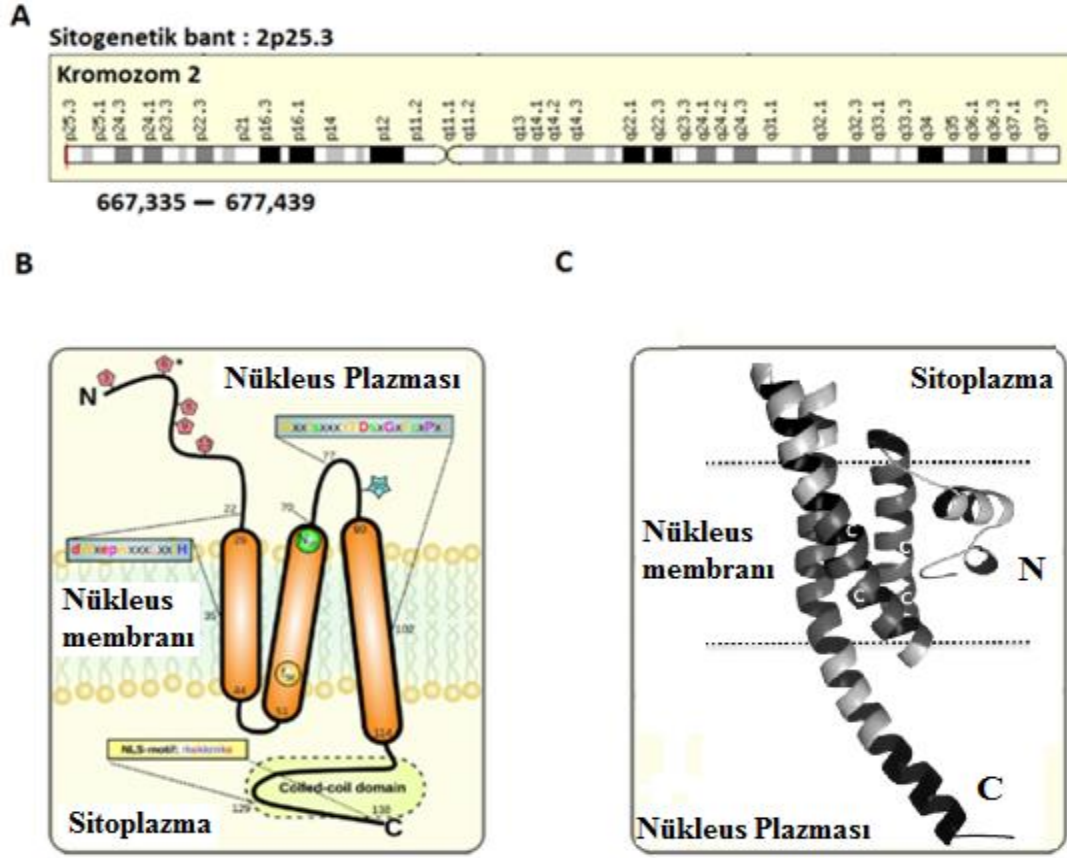
Protein karakterizasyonu ve modellenmesi iki araştırma grubu tarafından yapılmıştır (Jurvansuu ve ark, 2008; Almén ve ark, 2010). TMEM18 ilk defa 2008 yılında Jurvansuu ve arkadaşları tarafından nöral prekürsör hücrelerin sitoplazmasında migrasyonu yönlendirici bir protein olarak tanımlanmıştır (Jurvansuu ve ark, 2008). Almén ve arkadaşları (2010) ise beyin dokusunda farklı bölgelerdeki varlığını hem yetişkin hem de çocukluk çağı obeziteyle ilişkilendirmiş ve moleküler karakterizasyonuna ilişkin veriler sunmuştur. Daha sonra Jurvansuu ve

Goldman (2011) TMEM18'e ait molekül yapısını belirlemiş ve transkripsiyon faktörlerini etkileyen özelliğini ortaya çıkarmıştır.

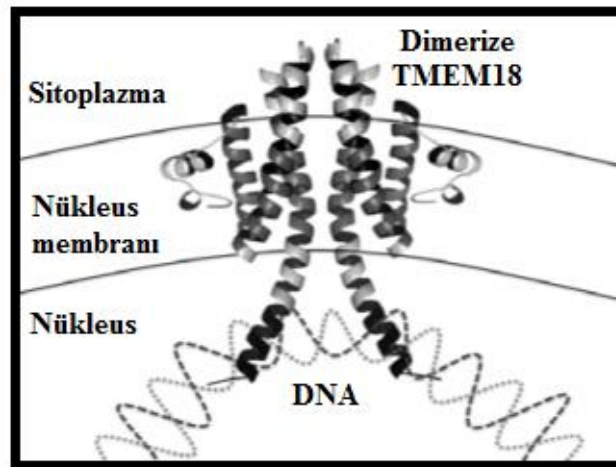
Almèn ve arkadaşlarına (2010) göre nükleus membranında yer alan TMEM18 proteininin amino ucu ve ikincil ilmeği nükleus plazmasına uzanır ve her iki bölge DNA zinciriyle etkileşime geçen bağlanma bölgelerini oluşturmaktadır (Şekil 1.3.B) (Almèn ve ark, 2010). Bunlara ek olarak, amino uç ve ikinci ilmek kısımları glikolizasyon ve fosforilasyon bölgelerine sahiptir. Bu bölgeler aynı zamanda birinci ve ikinci transmembran helikslerinin başlangıcı olup, fonksiyonel aktivite ya da bağlanma bölgeleri olarak düşünülmektedir (Almèn ve ark, 2010).

Jurvansuu ve Goldman (2011)'a göreyse, nüklear lokalizasyon sinyali içermesi nedeniyle karboksil uç nükleus plazmasına doğru konumlandırılır (Şekil 1.3.C). Yapısındaki pozitif hidrofilik aminoasitler sayesinde membrandan içeri doğru uzantı yaparak DNA'daki hedef dizilere bağlanmaktadır (Jurvansuu ve Goldman, 2011).

Nitekim yapılan bir çalışmada karboksil ucu olmayan mutant TMEM18 proteini ile tek ya da çift zincirli DNA'ya bağlanmanın olmadığı belirlenerek, karboksil ucun nükleus içinde konumlandığı gösterilmiştir (Speakman, 2013). Jurvansuu ve Goldman (2011)'nin modeline göre TMEM18 proteininin dimerize formda α heliks bölgeleri aracılığıyla DNA zinciriyle etkileşime geçtiği belirtilmektedir (Şekil 1.4). TMEM18'in genoma bağlanarak transkripsiyon faktörlerinin etkinliğini engellediği düşünülmektedir (Jurvansuu ve Goldman, 2011). Sonuç olarak; TMEM18 proteininin beslenme ya da enerji harcanmasına ilişkin genlerin ekspresyonunu transkripsiyon basamağında engelleyerek enerji balansını düzenlediği düşünülmektedir (Speakman, 2013).



Şekil 1.3: A)Ensemble veri tabanına göre *TMEM18* geni sitogenetik lokasyonu (Genecards, 2016a kaynağından uyarlanmıştır), B) *TMEM18* proteininin nükleus membranındaki yerleşimi (Almén ve ark, 2010 kaynağından uyarlanmıştır), C) *TMEM18* proteininin nükleus membranındaki yerleşimi (Jurvansuu ve Goldman, 2011 kaynağından uyarlanmıştır).



Şekil 1.4: *TMEM18* proteininin DNA zincirine bağlandığı dimerize form (Jurvansuu and Goldman, 2011 kaynağından uyarlanmıştır).

1.8.3.3. Transmembran Protein 18 (TMEM18)'in Moleküler Etki Yolu

Transmembran Protein 18 (TMEM18) hücrede genellikle nüklear membranda, az oranda sitoplazmada ve kromatine bağlı formda bulunmaktadır (Jurvansuu ve Goldman, 2011; Uniprot, 2016a). Ekspresyonu organizmada sadece beyinle sınırlı kalmayıp, tüm vücutta değişen oranlarda yapılmaktadır (Gutierrez-Aguilar ve ark, 2011). Fare, rat ve insanın birçok dokusunda tespit edilmiştir (Jurvansuu ve ark, 2008; Almén ve ark, 2010). TMEM18'in insanda, beyin dokusunda yüksek ekspresyonunun yanı sıra periferde de eksprese olması başka fonksiyonlarının da olduğunu düşündürmüştür (Almén ve ark, 2010). Ekspresyonu visseral adipoz dokuda subkutanöz dokuya göre daha yüksektir ve zayıf bireylerin adipoz dokusunda obezlere göre daha çok eksprese edilmektedir (Bernhard ve ark, 2013).

TMEM18 önemli derecede translasyon sonrası modifikasyona uğramaktadır (Almén ve ark, 2010). Bu sebeple beslenme profiliyle ekspresyon/modifikasyon denklemleri araştırılmıştır. Buna göre, farelerdeki *TMEM18* gen ekspresyon seviyelerinin kalorili beslenme ve açlıkta hipotalamusta değişmediği, beyin sapında ise azaldığı gözlenmiştir (Almén ve ark, 2010). Başka bir çalışmada ise 6 haftalık yüksek yağlı diyetle, ratlardaki hipotalamus, karaciğer ve kas dokularında ekspresyonun azaldığı, farede 48 saatlik açlıkta ekspresyon seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir (Gutierrez-Aguilar ve ark, 2011).

Nükleus membranında bulunan TMEM18 proteinleri DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu engellemektedir. Bu durum TMEM18'in aynı hedef bölgeye afinitesi olan transkripsiyon faktörlerinin çalışmasını engellemesiyle ilişkilendirilmiştir. Çünkü nükleus içinde birçok membran proteini transkripsiyon faktörleri aracılığıyla gen transkripsiyonunu düzenler. Örneğin; Nükleus ilişkili faktör 1 (nuclear related factor 1, NRF1) proteini bunlardan biridir ve antioksidant uyarılarda transkripsiyonu aktifleştirici görev yapmaktadır. *TMEM18*, *NRF1* gibi 3 transmembran domaini içerir ve dimerize formda GCT trimer dizisine afinitesi saptamıştır (Jurvansuu ve ark, 2008; Jurvansuu and Goldman, 2011).

Proteinin adipogenez sürecine etkileri de gözlenmiştir. İnsan adiposit farklılaşmasında *TMEM18* gen ekspresyon seviyesinin 2 katına çıktığı ve siRNA uygulanmasıyla adipogenez oranının önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir (Bernhard ve ark, 2013). Metabolik uyarıcı olarak insülin ve deksametazon kullanıldığında adipoz dokudaki *TMEM18* gen ekspresyonunu önemli derecede baskılandığı gözlenmiştir (Bernhard ve ark, 2013).

Gen bölgesinin epigenetik etkileşimde rol aldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Buna göre Rohde ve arkadaşları, gen ekspresyonunun subkutanöz ve visseral dokuda farklı oranlarda olduğu ve bunun sebebinin obezitede epigenetik rol oynayan dinamik promotor metilasyonundan kaynaklandığını belirtmiştir (Rohde ve ark, 2014). Metabolik etkileşim açısından yapılan bir incelemede ise Aslibekyan ve arkadaşları, glikoz regülasyonu ve yağ asidi oksidasyonu gibi birçok prosesi kontrol eden ve vücuttaki oranı yağ doku yüzdesine bağlı olarak değişen adiponektin hormon miktarının *TMEM18* geni ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Aslibekyan ve ark, 2013). Bunlara ek olarak, son dönemde *TMEM18*'in, açlık glikoz seviyelerini etkilediği bilinen nüklear membrana yakın konumlu çeşitli genlerin transkripsiyonunu azaltarak enerji regülasyonunda görev aldığı belirtilmiştir (Rohde ve ark, 2014). Sonuç olarak, *TMEM18* proteininin obezitede iştah ve enerji balansına ilişkin hedefleri transkripsiyonel regülasyon aracılığıyla etkilediği düşünülmektedir. Ancak *TMEM18*'in hangi genleri transkripsiyonel olarak etkilediği ve bunların obeziteye olan katkılarına ilişkin araştırmalar netlik kazanmamıştır.

1.8.3.4. Transmembran Protein 18 (TMEM18) ve Hastalıklar

Transmembran protein 18 (*TMEM18*), obezite ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra başka hastalık ve fizyolojik durumlar için de değerlendirilmiştir. Buna göre ciddi sağlık sorunlarına sebep olarak gösterilen erken menarşi 87.802 bayanda GWAS analiziyle inceleyen Elks ve arkadaşları (2010) *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmini ilişkili bulmuştur. Kistli yumurtalık sendromu (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) ile VKE ilişkili GWAS gen varyantlarını inceleyen Louwers ve arkadaşları (2014) *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizminde ilişki

gözlemlememiştir. Benzer şekilde bir vaka/kontrol çalışmasında 488 PCOS'lu bireyle inceleme yapan Ewens ve arkadaşları (2011) da *TMEM18* geni rs6548238 varyantı için anlamlı sonuç bulmamıştır.

1.8.3.5. Transmembran Protein 18 (*TMEM18*) Geni ve Obezite

Obezite açısından değerlendirildiğinde, *TMEM18* geni transkripsiyon faktörlerini baskılaması nedeniyle enzim etkinliği gösteren *FTO* ve reseptör özelliği gösteren *MC4R*'den oldukça farklıdır. *TMEM18* gen bölgesi *FTO*'dan sonra obezite için en güçlü aday olarak tanımlanmaktadır ve genomda *FTO* geni gibi tek bir kopyaya sahiptir (Rukh ve ark, 2013; Almén ve ark, 2010).

TMEM18 geni glioma-yönlendirmeli kök hücre migrasyonunu arttıran yeni bir modülatör olarak keşfedilmiştir (Jurvansuu ve ark, 2008). Söz konusu gen insan soy ağacından 1.5 milyar yıl önce ayrılan türlere kadar korunmaktadır (Rask ve ark, 2012). Etkinliğini klasik homeostatik enerji modellerinden farklı olarak, beyin hücrelerinde değişmeyen, vücut hücrelerinde ise değişen ekspresyon seviyeleri aracılığıyla göstermektedir (Almén ve ark, 2010). Buna göre Almén ve arkadaşları, *TMEM18* geninin fare majör beyin bölgelerinin tümünde özellikle nöronlarda eksprese edildiğini, beslenme tipine bağlı olarak hipotalamus ve beyin sapında ekspresyon değerinin değişmediğini göstermiştir (Almén ve ark, 2010). Gutierrez-Aguilar ve arkadaşları (2011) ise genin fonksiyon ve metabolik etkilerini diyetel faktörlere bağlı olarak fareler üzerinde inceledikleri araştırmalarında, *TMEM18* geninin yüksek yağlı diyetle karaciğerde ve kas dokusunda ekspresyonunun azaldığını belirtmiştir (Gutierrez-Aguilar ve ark, 2011). Bununla birlikte gen fonksiyonu engellendiğinde adiposit matürasyonunun inhibe olduğu, insülin ve glukokortikoid varlığında ekspresyonun baskılandığı, subkutanöz ve visseral dokuda farklı oranlarda eksprese edildiği ve normal bireylerle kıyaslandığında obez bireylerin dokusunda ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Bernhard ve ark, 2013; Gutierrez-Aguilar ve ark, 2011; Schwenk ve ark, 2013). Gen bölgesinin epigenetik etkileşimde rol aldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Buna göre Rohde ve arkadaşları (2014), gen ekspresyonunun subkutanöz ve visseral dokuda

farklı oranlarda olduğu ve bunun sebebinin obezitede epigenetik rol oynayan dinamik promotor metilasyonundan kaynaklandığını belirtmiştir (Rohde ve ark, 2014). Bunlara ek olarak, *TMEM18* gen bölgesi GWAS çalışmalarıyla tespit edilen ikinci en yüksek etki gücüne sahip adaydır (Rohde ve ark, 2014). Gerek Avrupa toplumları gerekse başka toplumlarda bağımsız gerçekleştirilen çalışmalarda gen bölgesinde bulunan farklı SNP'lerin obeziteyle ilişkisi doğrulanmıştır (Rouskas ve ark, 2011; Hotta ve ark, 2009; Almén ve ark, 2010; Mimila ve ark, 2013). Bu polimorfizmler arasında rs6548238 oldukça önemlidir. Hoed ve arkadaşlarının (2010), Avrupa popülasyonuna ait 13.071 çocuk ve ergenden oluşan örnek grubunda 13 obeziteye yatkınlık gen bölgesiyle yaptıkları meta analizde *TMEM18* rs6548238 gen polimorfizmi en güçlü etkiye sahip aday olarak belirlenmiştir (Hoed ve ark, 2010). Gen bölgesinde tanımlı polimorfizmlerden yararlanarak, VKE'yi etkileyebilecek genel, düşük frekanslı ve nadir varyantları tanımlamak için 3.976 bireyde gerçekleştirilen hedeflemeli sekans analizinde 2 yeni SNP tespitinin yanı sıra rs6548238 varyantının etkisi doğrulanmıştır (Liu ve ark, 2014). Aynı şekilde Suer ve arkadaşları, egzersize bağlı VKE ve subkutanöz yağ oranını 8 GWAS adayı ile inceledikleri araştırmalarında *TMEM18* rs6548238 polimorfizmini erkeklerdeki düşük subkutanöz yağ miktarıyla ilişkilendirmiştir (Orkunoglu ve ark, 2011).

1.8.4. Nöronal Büyüme Regülatörü 1 (Neuronal Growth Regulator 1, NEGR1)

1.8.4.1. Yüzey Adezyon Molekülleri Ailesi ve Nöronal Büyüme Regülatörü 1 (NEGR1)

Yüzey adezyon molekülleri (Cell Adhesion Molecules, CAM), canlılarda merkezi sinir sisteminin oluşumu ve devamlılığında merkezi rol oynamaktadır (Funatsu ve ark, 1999). Ca^{+2} iyonu gereksinimine göre sınıflandırılan CAM'lar kaderin, integrin ve immunoglobulin süper ailesi (İmmunoglobulin Super Family, IgSF) olarak 3 grupta incelenmektedir (Hashimotoa ve ark, 2008). Kaderinler, sitoplazmik domainleri aracılığıyla sitoskeletsel proteinlerle etkileşime geçer ve sinyal ileti

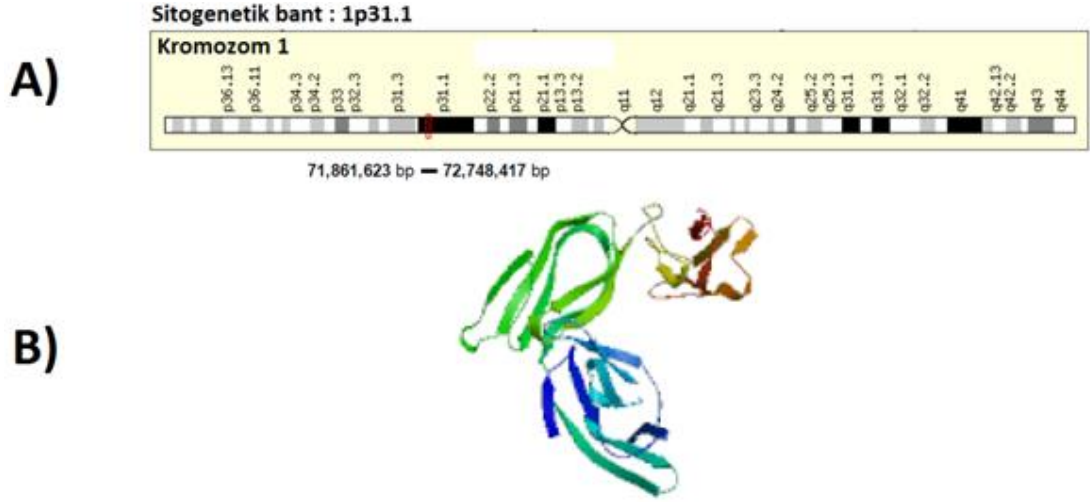
yolakları üzerinde hücre adezyonunu düzenler. İntegrinler heterodimerik protein yapılarıyla hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks bağlantılarını sağlar (Funatsu ve ark, 1999). İgSF, kalsiyuma bağlı olmayan en büyük CAM grubudur. İgSF molekülleri, aksonal uzama ve sinaptik bağlantıların oluşmasında görevlidir ve L1, Contactin, İgLON olarak 3 alt grupta incelenir (Schafer ve ark, 2005).

İgLON ailesinde, *LAMP*, *OBCAM*, neurotrimin ve NEGR1 olarak 4 üye vardır (Lodge ve ark, 2000). Bu proteinler 3 immunoglobulin benzeri domain içerir ve glikofosfotidilinositol (GPI) aracılığıyla hücre membranına bağlanırlar (Hashimoto ve ark, 2008).

1.8.4.2. Nöronal Büyüme Regülatör 1 (NEGR1)'in Moleküler Özellikleri

İnsandaki *NEGR1* geni 1. kromozomda 71.861.623-72.748.417 bazları arasında bulunmaktadır (Şekil 1.5.A) (Gene ID: 257194) (Ensembl, 2016b). 9 ekzonlu gen bölgesi 354 amino asitli, 38.719 Dalton ağırlıklı proteini kodlamaktadır (Şekil 1.5.B) (Genecards, 2016b). Gen bölgesi 129 ortoloğa sahiptir (Ensembl, 2016b; Ncbi, 2016b).

Protein ilk defa 1999 yılında Funatsu ve arkadaşları tarafından klonlanmıştır. GPI bağlantılı bir protein olarak tanımlanmaktadır (Kim ve ark, 2014). İnsan beyin dokusunda ekspresyonu oldukça yüksek olup homofilik ve hemofilik etkileşimler aracılığıyla hücre-hücre haberleşmesi ve sinirsel gelişimde rol oynamaktadır (Lee ve ark, 2012). Ekspresyonu özellikle nöron hücrelerinde ve nöral uzantılarda, dendritik ve somatik sinapsların postsinaptik bölgelerinde, hücre-hücre bağlantılarında, plazma membranında, hücre dışı veziküler eksozomlarda, membranın tutunma bölgelerinde gözlenmektedir (Kaur ve ark, 2016; Uniprot, 2016b).



Şekil 1.5: A)Ensemble veri tabanına göre *NEGR1* geni sitogenetik lokasyonu (Genecards, 2016b kaynağından uyarlanmıştır), B) *NEGR1* proteininin 3 boyutlu yapısı (Proteinmodelportal, 2016 kaynağından uyarlanmıştır).

1.8.4.3. Nöronal Büyüme Regülatör 1 (*NEGR1*) Moleküler Etki Yolu

Nöronal büyüme regülatör 1 (*NEGR1*) proteini ya da diğer adıyla Kilon, nöral bağlantıların oluşumunda görev alan IgLON adezyon molekülleri grubunun bir üyesi olarak ilk defa 1999 yılında tanımlanmıştır (Funatsu ve ark, 1999). Faredeki incelemeler, beyincik Purkinje dendritleri üzerinde, serebral korteks ve hipokampusün primidal nöronlarında yoğun ekspresyon göstermiştir (Funatsu ve ark, 1999; Omim, 2016a). Ayrıca protein seviyesinin, post-natal gelişimle doğru orantılı arttığı tespit edilmiştir (McCormack ve Grant, 2013).

NEGR1 proteinine ilişkin ekspresyon çalışmalarında özellikle sinir hücrelerindeki gelişimi düzenlediği bulunmuştur. Pishedda ve arkadaşları (2013) nöronal gelişim prosesi düzenleyen hücrel bileşenleri inceledikleri çalışmalarında *NEGR1* proteinini 20 İgSF adayı arasından en önemli modülatör olarak belirlemiştir. Çalışmada, hücrelerdeki *NEGR1* ekspresyon seviyesinin akson uzaması ve dendritik yapılanmasıyla önemli derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir (Pishedda ve ark, 2013). *NEGR1* geni aşırı ekspresyon etkilerini inceleyen Hashimoto ve arkadaşları (2008) hipokompal sinir hücrelerindeki dendritik

sinapsların erken evrede azaldığını, geç evrede arttığını gözlemlemiştir. Hipokompal sinir hücreleri üzerinde lezyon oluşturan Schafer ve arkadaşları (2005), iyileşme sürecinde *NEGR1* ekspresyonunun arttığını bulmuştur. Araştırmacılar *NEGR1* ekspresyonunu aksonal uzamayı teşvik edici büyüme faktörü olarak tanımlamıştır (Schafer ve ark, 2005).

Bunlara ek olarak yakın dönemde yapılan birbirinden bağımsız 3 GWAS araştırmasında *NEGR1* proteini obeziteyle ilişkili gösterilmiştir (Willer ve ark, 2009; Thorleifsson ve ark, 2009; Speliotes ve ark, 2010). Obeziteyle ilişkisini belirlemek amacıyla *NEGR1* proteininin karakterizasyonunu amaçlayan Lee ve arkadaşları (2012), fonksiyon kayıplı mutant farede gıda alımı ve yağsız vücut kitlesinde azalma saptamıştır. Aile içinde obez olan ve olmayan kardeşlerle inceleme yapan Walley ve arkadaşları (2011) *NEGR1* proteininin subkutanöz adipoz dokuda ekspresyon değerlerinde önemli fark olduğunu ve obezite ilişkili transkrip ağında merkezi rol oynadığını gözlemlemiştir. Boender ve arkadaşları (2012) diyetle ilgili ekspresyon değişimini incelemiş ve açlık durumunda hipotalamusta artış saptamıştır. Araştırmacılar bu artışta açlık sebebiyle yükselen “ghrelin” ve azalan “leptin” seviyesinin neden olduğunu bildirmiştir (Boender ve ark A. A., 2012).

Sendromik olmayan obeziteyle ilişkilendirilen leptin, Arjinin-vazopressin (AVP) ve oksitosin (OXT) molekülleri ekspresyon seviyelerini, açlık durumuna göre değiştirebilmektedir (Hinney ve ark, 2014; Speakman, 2013). AVP ve OXT, hipotalamus üzerinde organizma enerji balansının düzenlenmesini sağlayan iki önemli moleküldür (Miyata ve ark, 2003) (Leng ve ark, 1999). Bu moleküller canlının enerji ihtiyacına göre Magnoselüler nörosekresyon hücrelerinde değişen oranlarda üretilerek enerji dengesini sağlamaktadırlar (Miyata ve ark, 2003). İlginç bir şekilde, *NEGR1* proteinine, AVP ya da OXT üreten dendritlerin nörosekretör granüllerinde glikozilfosfatidilinositol aracılığıyla bağlı biçimde rastlanmıştır (Miyata ve ark, 2003). Bu durum *NEGR1* proteininin enerji balansını düzenleyen 2 önemli bileşenle (AVP ve OXT) ilişkisini ortaya koymaktadır (Speakman, 2013).

AVP ve OXT bileşenlerinin obezite fenotipiyle güçlü ilişkisi bulunmuştur. Buna göre, sistemik leptin seviyesine bağlı olarak AVP ve OXT ekspresyon

seviyelerinin düzenlendiği gözlemlenmiştir. Hem farede hem de ratta eksternal OXT uygulamasının beslenme ihtiyacını azalttığı ve diyete bağlı obeziteyi engellediği belirlenmiştir. OXT reseptörü olmayan farede ise obezite geliştiği gözlenmiştir (Speakman, 2013).

1.8.4.4. Nöronal Büyüme Regülatör 1 (NEGR1) Proteini ve Hastalıklar

Nöronal büyüme regülatör 1 (NEGR1) proteini bazı çalışmalarda kanserle ilişkilendirilmiştir. Buna göre; nöroblastoma örneklerinde ekspresyon profillerini çalışan Takita ve arkadaşları (2011) ileri safhadaki tümörlerde *NEGR1* ekspresyonunun azaldığını ve ekzojen ekspresyonla hücre çoğalmasının inhibe olduğunu gözlemlemiştir. Böylelikle *NEGR1* genindeki delesyonun tümör süpresör adayı olarak sunulabileceğini belirlenmiştir (Takita ve ark, 2011). Benzer bir değerlendirme, tümör biyopsileri üzerinde inceleme yapan Kim ve arkadaşları (2014) tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar birçok kanser dokusunda *NEGR1* ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak hücre göçü ve invazyonun arttığı, aşırı ekspresyonun ise onkojenik fenotipi atenuye ettiğini gözlemlemiştir (Kim ve ark, 2014).

Merkezi sinir sisteminde eksprese edilen obezite riskli *NEGR1* gen varyantlarının beslenme bozukluklarıyla ilişkisini inceleyen çalışmalar vardır. Buna göre; 267 Anoreksiya Nervoza (AN) ve 1.636 sağlıklı bireyde inceleme yapan Brandy ve arkadaşları (2009), *NEGR1* geni ile AN hastaları arasında ilişki gözlemlememiştir (Brandys ve ark, 2009). Benzer şekilde Villarroel ve arkadaşları (2015), 63 Bulimya Nervoza (BN), 106 Anoreksiya Nervoza (AN) hastası ve 312 sağlıklı bireyle 21 *NEGR1* varyantını incelemiştir. Çalışmada BN hastaları ile *NEGR1* arasında ilişki tespit edilmiştir (Villarroel ve ark, 2015).

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD) olan çocuklarda VKE risk allellerini inceleyen Albayrak ve arkadaşları (2013), 495 hasta ve 1.300 sağlıklı kontrolde yaptıkları incelemede *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmiyle ADHD arasında ilişki bulmamıştır (Albayrak ve ark, 2013).

Kistli yumurtalık sendromu (PCOS) ile VKE ilişkili GWAS gen varyantlarını 488 PCOS'lu bireyde inceleyen Ewens ve arkadaşları (2011) *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi ile PCOS arasında anlamlı ilişki bulmuştur.

1.8.4.5. Nöronal Büyüme Regülatör 1 (*NEGR1*) Geni ve Obezite

Nöronal büyüme regülatör 1 (*NEGR1*) geni, nöral birimlere özel immüoglobülin (Ig) ailesinin bir adezyon molekülü olarak keşfedilmiş olup, fare beyin dokusunda özellikle hipotalamik nöronlardaki ekspresyonu sayesinde vücut ağırlığını düzenlemektedir (McCormack, 2014; Lee ve ark, 2012). *NEGR1* protein ürünü, etkisini beslenme davranışını kontrol eden beyin bölgelerinde kantitatif seviyelerinin değişimi aracılığıyla göstermektedir ve bu durum ilaç destekli kilo vermenin incelendiği bir çalışmada tedaviden önce kilo alımıyla, sonrasında kilo vermeyle ilişkili bulunmasıyla kanıtlanmıştır (Delahanty ve ark, 2012; Arjen ve ark, 2012). Walley ve arkadaşları, obeziteden sorumlu gen bölgelerinin subkutanöz adipoz dokudaki ekspresyonlarını inceledikleri araştırmalarında *NEGR1* gen bölgesinin bireylerdeki ekspresyon farklılığını göstermiş ve genin obezite ilişkili transkript ağında merkezi bir rol aldığını ortaya koymuştur (Walley ve ark, 2011). İnsandaki obezite ile beyinsel gelişim arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada gen ekspresyonunun özellikle beyaz beyin dokusu bütünlüğünü etkilediği belirlenmiştir (Dennis ve ark, 2014). Diğer taraftan Bernhard ve arkadaşları, GWAS ilişkili gen bölgelerinin insan adipositlerindeki fonksiyonel etkilerini inceledikleri çalışmalarında *NEGR1* ekspresyonunun adipogenez sürecinde 2-3 katlık bir azalma gösterdiğini, gen fonksiyonu durdurulduğunda adiposit matürasyonunun önemli ölçüde inhibe olduğunu, ekspresyonun insülin varlığında azalırken glukokortikoid varlığında arttığını ve de subkutanöz ve visseral adipoz dokuda önemli ölçüde eksprese edildiğini göstermiştir (Bernhard ve ark, 2013). Ayrıca bu gen bölgesi çeşitli SNP bölgelerine ek olarak yakın dönemde obeziteye ait “bilinmeyen kalıtımsallığı” açıklamada önerilen kopya sayı varyant (Copy Number Variant, CNV) bölgelerini de barındırmaktadır (Calton ve Vaisse, 2009; Wheeler ve ark, 2013; Jarick ve ark, 2011). Gen bölgesine ait rs2815752

polimorfizmi düşük VKE, visseral, visseral olmayan ve total adipoz dokuyla ilişkilendirilen özel bir adaydır (Haupt ve ark, 2010). Bauer ve arkadaşları (2009), obezite risk varyantlarının abdominal adipoziteyi ve diyetel enerji alımını etkilemesini inceledikleri araştırmalarında bu polimorfizm ile diyetel tüketim, VKE ve kilo arasında ilişki bulunmuştur (Bauer ve ark, 2009). Fox ve arkadaşlarının (2012), 10.557 bireyde visseral adipoz doku ve subkutenöz adipoz doku miktarları yönünden yaptıkları araştırmada da benzer şekilde söz konusu polimorfizm ile subkutanöz adipoz doku arasında ilişki bulunmuştur (Fox ve ark, 2012). Mägi ve arkadaşları ise ağır obezite hastalarının operasyon geçirdiği 2 Avrupa bariyatrik kliniğinden yaptıkları örneklemede, rs2815752 polimorfizmini 32 gen adayı arasında en güçlü ilişki gösteren iki adaydan biri olarak belirtmişlerdir (Mägi ve ark, 2013).

1.9. Çalışmanın Amacı

Genom ölçekli ilişkilendirme çalışmalarının meta-analizleri VKE ile ilişkili birçok genetik faktörü aday olarak göstermiştir. Elde edilen bulguların epidemiyolojik klinik uygulamalarda kullanılması için farklı populasyonlarda çalışılmasına ihtiyaç vardır. Obezite ilişkili *NEGR1* geni rs2815752 SNP adayı merkezi sinir sisteminde, özellikle hipotalamusta ekspresyonu saptanmış, *TMEM18* geni rs6548238 SNP adayı ise hem merkezi sinir sisteminde ekspresyonu saptanmış hem de adiposit hücrelerindeki epigenetik mekanizmalarda görev aldığı gösterilmiş önemli iki gen bölgesidir. Bu tez çalışmasının amacı, *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmleri ile çalışma populasyonumuzdaki obez bireylerin genotip dağılımları, allel sıklıkları, antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak ve elde edilen verileri literatür ışığında değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Materyal Toplanması

Çalışmamız, VKE'si 30 ya da daha fazla olup obezite tanısı alan hastalar ve gönüllülük esasına dayalı olarak aynı popülasyondan sağlıklı bireylerle gerçekleştirildi. VKE kategorilerine göre 18.5 ile 24.9 kg/m² arasında olanlar normal kilolu, 25 ile 29.9 kg/m² arasında olanlar yüksek kilolu ve 30 kg/m² veya üzerine olanlar obez olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya 11.TIP.05 ve 09.TIP.07 nolu projeler kapsamında toplanmış olan, 172 obez (Ortalama yaş: 39,3±9,5) ve 77 sağlıklı bireye ait (Ortalama yaş: 27,6±9) DNA örnekleri dâhil edilmiştir. Madde bağımlıları, Cushing hastaları, hipertroidisi, hipotroidisi, hipertansiyonu, Tip 2 diyabeti ve koroner arter hastalığı olan obezlerle, hamile obezler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışma için Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 04.02.2015 tarihli ve 2015/65 toplantı numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

2.1.2 Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri

Antropometrik ölçümler standart yöntemlerle yapıldı. Bunun için bireylerin boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülerek VKE değerleri belirlendi. VKE, bireyin vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplandı. Bel/kalça oranları ise her bireyin bel ve kalça çevresi uzunluklarının oranlanmasıyla hesaplandı.

Vücut kompozisyon parametreleri [vücut sıvı ağırlığı, vücut sıvı ağırlığı oranı, vücut yağ ağırlığı, vücut yağ ağırlığı oranı ve yağsız vücut ağırlığı], biyo-elektrik empedans analizi (Bio-electric Empedans Analayse, BIA), (TANITA BF 350, Sindelfingen, Germany) kullanılarak incelendi. BIA vücut kompozisyonunun

belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Yöntem, vücut elektrik iletkenliğinin yağsız doku miktarına orantılı olmasına dayalıdır. Ölçümden önce bireyin üzerindeki tüm metal objeler çıkartıldı. Dehidratasyon ve mensturasyon, vücut sıvı-elektrolit dengesini bozduğu için bu durumda olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Marka-Model
Eş Zamanlı PCR	LightCycler [®] 480 System, Roche Diag., Almanya
Spektrofotometre	Nanodrop ND-1000
Santrifüj	IKA [®] VIBRAX VXR basic, himacCT15E
Buzdolabı	Arçelik
Derin dondurucu	Arçelik
Mikropipetler	Eppendorf, Thermo
Vorteks	Velp

2.1.3. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada, olgu ve kontrol grubunda *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi genotiplemesi için LightCycler[®] FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Almanya) ve LightSNIP *NEGR1* rs2815752, *TMEM18* rs6548238 Reagent karışım (Tıbbi Molbiol, Almanya) kitleri kullanıldı (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1: LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe Kiti İçeriği.

Solüsyon	İçerik	Miktar	Kullanım Şekli
LightCycler DNA Master HybProbe, 10x Konsantre	Taq DNA polimeraz, reaksiyon buffer, dNTP ve 10 mM MgCl ₂ içerir.	60 µl	PCR için kullanıma hazır
25 Mm MgCl ₂ Stok Solüsyon		1×1 ml	Kullanıma hazır
PCR Grade H ₂ O		2×1 ml	Kullanıma hazır

Tablo 2.2: LightSNIP *NEGR1* rs2815752, *TMEM18* rs6548238 Reagent (Tib Molbiol, Almanya) kitleri İçeriği.

Solüsyon	İçerik	Kullanım Şekli
LightSNIP rs2815752 <i>NEGR1</i> Reagent	rs2815752 probu içerir	100 µl'lik PCR grade H ₂ O ile sulandırılarak kullanıma hazır hale gelir
LightSNIP rs6548238 <i>TMEM18</i> Reagent	rs6548238 probu içerir	100 µl'lik PCR grade H ₂ O ile sulandırılarak kullanıma hazır hale gelir

2.2. Yöntemler

Bu çalışmada, obezite tanısı almış olguların ve sağlıklı bireylerin genomik DNA örneğinde *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi eş zamanlı PCR yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Deneysel aşamaların uygulama sırası řu şekildedir:

2.2.1 *NEGR1* Geni Rs2815752 ve *TMEM18* Geni Rs6548238 Polimorfizmlerinin Genotiplendirmesi

NEGR1 geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmlerinin analizi LightCycler®FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Almanya) ve sırasıyla LightSNIP rs2815752 *NEGR1* Reagent (TIB MOLBIOL, Almanya) ve LightSNIP rs6548238 *TMEM18* Reagent (TIB MOLBIOL, Almanya), kitleri kullanılarak yapıldı. Polimorfizmleri içeren fragment amplifiye edildi. Amplikon, PCR döngülerinin annealing fazında hibridize olan spesifik problemler kullanılarak floresan ile belirlendi.

2.2.3.1 Reaksiyon Karışımının Hazırlanması ve Örneklerin LightCycler Cihazına Yüklenmesi

Reaksiyon karışımı hazırlanmadan önce LightCycler®480 cihazı açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Daha sonra sisteme önceden yüklenmiş olan *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizminlerinin analizinde kullanılacak protokol seçildi. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem hazır duruma getirildi. Reaksiyon karışımı için gerekli olan reaksiyon karışımı aşağıdaki işlem basamakları uygulanarak hazırlandı (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Reaksiyon karışımı içeriği.

Solüsyon	Miktar
H ₂ O	13.4µl
Reagent	1.0µl
25 mM MgCl ₂	1.6µl
LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe	2.0µl
Total Reaksiyon Karışımı	18µl
Örnek DNA / Negatif Kontrol (Çözücü Solüsyon)	2µl
Toplam	20µl

Tablo 2.4: Denatürasyon basamağı program verileri.

Döngü Program Verisi	Değer
Analiz modu	Yok
Döngü sayısı	1
Segment	1
Hedef sıcaklık (°C)	95
İnkübasyon süresi (ss:dd:ss)	00:10:00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	4.4
Yakalama modu	Yok

Tablo 2.5: Amplifikasyon basamağı program verileri.

Döngü Program Verisi	Değer		
Analiz modu	Quantification		
Döngü sayısı	45		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	60	72
İnkübasyon süresi (ss:dd:ss)	00:00:10	00:00:10	00:00:15
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	4.4	2.2	4.4
Yakalama modu	Yok	Tek	Yok

Tablo 2.6: Erime eğrisi analizi program verileri.

Döngü Program Verisi	Değer		
Analiz modu	Erime Eğrisi		
Döngü sayısı	1		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	40	75
İnkübasyon süresi (ss:dd:ss)	00:00:30	00:02:00	00:00:00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	4.4	20	0.2
Yakalama modu	Yok	Yok	Sürekli

Tablo 2.7: Soğutma basamağı program verileri.

Döngü Program Verisi	Değer
Analiz modu	Yok
Döngü	1
Sıcaklık hedefleri	1
Hedef sıcaklık (°C)	40
İnkübasyon süresi (hh:mm:ss)	00:00:30
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	1.5
Yakalama modu	Yok

Tablo 2.8: *NEGR1* geni rs2815752 (G/A) polimorfizmi genotip Tm ilişkisi.

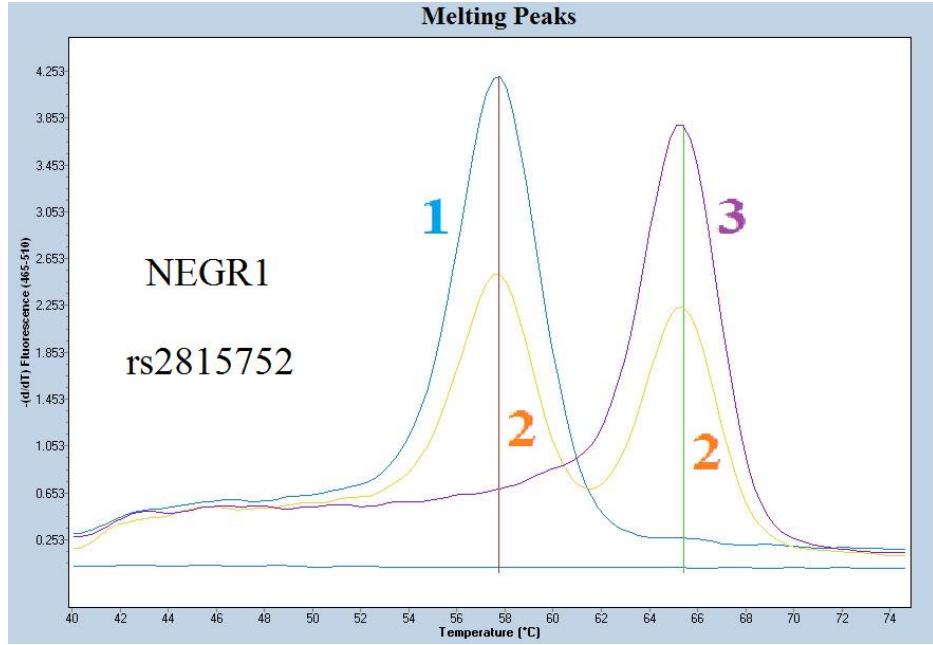
	Erime Pik sayısı	Erime pikine ait Tm
Homozigot Normal Genotip (AA)	1	56,97
Heterozigot Genotip (AG)	2	56,97-64,48
Homozigot Mutant Genotip (GG)	1	64,48

Tablo 2.9: *TMEM18* geni rs6548238 (T/C) polimorfizmi genotip Tm ilişkisi.

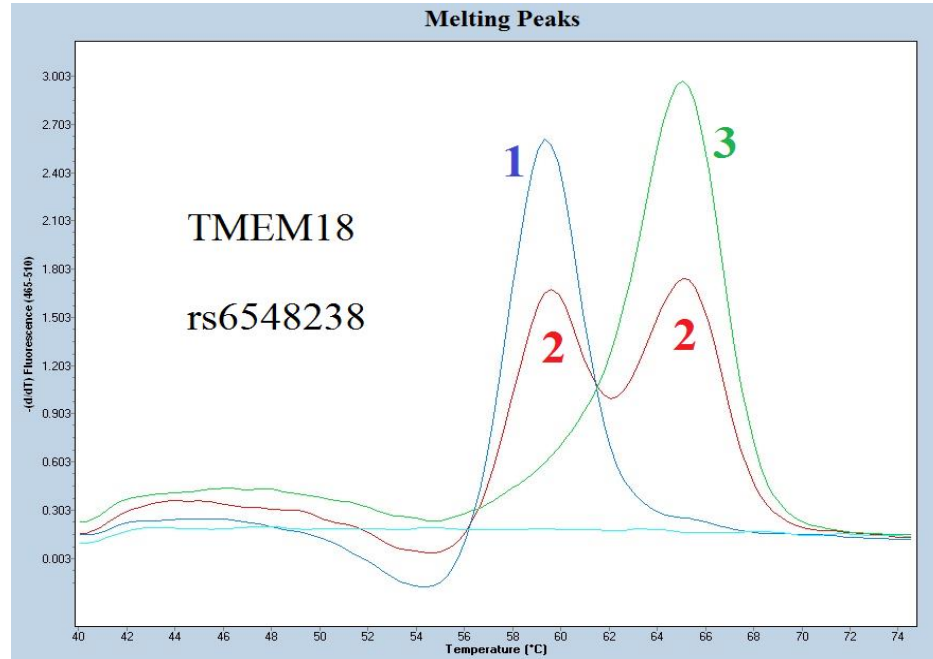
	Erime Pik sayısı	Erime pikine ait Tm
Homozigot Normal Genotip (TT)	1	59,3
Heterozigot Genotip (TC)	2	59,3-64,6
Homozigot Mutant Genotip (CC)	1	64,6

Deneysel işlemler aşağıdaki verilen sırayla gerçekleştirildi:

1. Kit -20°C 'de muhafaza edildi.
2. Polimorfizm reagent kitleri $+4^{\circ}\text{C}$ 'ta muhafaza edildi.
3. Light Cycler[®]480 cihazı açıldı ve self-test yapması sağlandı.
4. Örnek analizi için Tablo 2.4, Tablo 2.5, Tablo 2.6 ve Tablo 2.7 düzenindeki protokol seçildi.
5. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem hazır duruma getirildi.
6. Örnek sayısına göre Tablo 2.3'te verilen oranlarda reaksiyon karışımı hazırlandı.
7. Kuyucuklara $18\mu\text{l}$ reaksiyon karışımı hava kabarcığı oluşturmadan dağıtıldı.
8. Her bir kuyucuğa $2\mu\text{l}$ DNA örneği ilave edildi.
9. Plate'in üzeri film ile kapatıldı.
10. Plate, Light[®]Cycler 480 cihazına yerleştirilerek çalışma başlatıldı.
11. 45 döngü sonunda Light Cycler[®]480'e analiz programı kullanılarak örnek T_m verileri toplandı (Şekil 2.1, Şekil 2.2).
12. T_m (melting temperature)'deki $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ 'lik sapmalar kabul edildi (Tablo 2.8, Tablo 2.9).



Şekil 2.1: *NEGR1* geni rs2815752 (G/A) polimorfizmine ait genotiplerin erime eğrisi grafiği. 1: AA genotipi, 2: AG genotipi, 3: GG genotipi.



Şekil 2.2: *TMEM18* geni rs6548238 (T/C) polimorfizmine ait genotiplerin erime eğrisi grafiği. 1: TT genotipi, 2: TC genotipi, 3: CC genotipi.

2.2.4 Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler, *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS for Windows Release version 20, SPSS Inc. Headquarters, 223 S. Wacker Drive, 11th flor, Chicago, Illinois 60606) programı kullanılarak yapıldı. Tüm sonuçlar ortalama \pm standart sapma (S.D) olarak verildi.

- Obez ve sağlıklı kontrol gruplarında *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmleri genotip ve alel frekansları χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı.
- Gen polimorfizmleri ile antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerlerinin karşılaştırılmasında Independent samples T testi kullanıldı.
- P değeri $< 0,05$ olduğunda karşılaştırılan gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada, VKE değerlerine göre belirlenen obez hastalar ve sağlıklı kontrol grupları arasında *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 SNP varyasyonlarının genotip ve allel sıklıkları karşılaştırılmıştır. Araştırmada, 172 obez birey (VKE \geq 30) ve 77 sağlıklı kontrol (VKE $<$ 25) incelenmiştir. 172 obez bireyin alt grupları VKE'ne göre, 82 sınıf 1 obez, 51 sınıf 2 obez ve 39'u sınıf 3 obezden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen obez olgular ve kontrol grubuna ait antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri Tablo 3.1'de görülmektedir.

Tablo 3.1: Obez ve kontrol gruplarına ait antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri.

Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri	Kontrol Grubu (n=77)	Obez Grubu (n=172)	P
	Ortalama \pm SE	Ortalama \pm SE	
Yaş (Yıl)	27.6 \pm 9	39.3 \pm 9.5	<0.001
Boy (cm)	165.9 \pm 9.4	161.7 \pm 9.1	<0.001
Kilo (kg)	60.4 \pm 10	95.6 \pm 15.2	<0.001
VKE(kg/m ²)	21.9 \pm 2.2	36.7 \pm 5.8	<0.001
Bel/ kalça Oranı	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	<0.001
Sıvı Ağırlığı (kg)	34.8 \pm 9	41.5 \pm 7.3	<0.001
Sıvı Ağırlığı Oranı (%)	56.3 \pm 5.5	43.6 \pm 5.6	<0.001
Yağ Ağırlığı (kg)	12.9 \pm 4.4	39.0 \pm 12.1	<0.001
Yağ Ağırlığı Oranı (kg)	21.7 \pm 7.5	40.3 \pm 8.6	<0.001
Yağsız Ağırlık (kg)	47.6 \pm 10.1	56.8 \pm 10.9	<0.001

3.1. *NEGR1* Geni Rs2815752 Polimorfizmine Ait Bulgular

3.1.1. *NEGR1* Geni Rs2815752 Polimorfizmi Genotip ve Allel Sıklıkları

Nöronal büyüme regülatör 1 geninin 60 kb upstream'da intergenik bölgede yer alan rs2815752 (G/A) polimorfizmi için insanda GG (atasal), GA ve AA olmak üzere 3 ayrı genotipi bulunmaktadır (Lee ve ark, 2012). Polimorfizm, Guanin nükleotidinin yerini Adenin nükleotidinin almasıyla karakterizedir ve bu değişim artan VKE ile ilişkilendirilmektedir (Willer ve ark, 2009).

Bu çalışmada *NEGR1* gen polimorfizmi genotip dağılımı obez olgu grubunda %9.3 (16/172) GG, %37.2 (64/172) AG, %53.5 (92/172) AA olarak bulundu. Kontrol grubunda ise %7.8 (6/77) GG, %42.9 (33/77) AG, %49.3 (38/77) AA olarak bulundu. Polimorfizm için elde edilen veriler Hardy-Weinberg denkleğine uymaktadır. Gruplar arasında genotip dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı (0.688, $p>0.05$) (Tablo 3.2).

G ve A allellerinin sıklıkları, obez olgu grubunda sırasıyla %27.9 ve %72.1, kontrol grubunda sırasıyla %29.2 ve %70.8 olarak bulundu. Gruplar arasında allel sıklıkları kıyaslandığında istatistiksel fark bulunmadı (0.764, $p>0.05$) (Tablo 3.2).

Rs2815752 polimorfizminde, G atasal allel, C risk allelidir. GG genotipi homozigot atasal genotipi, GA ve AA risk alleli için sırasıyla heterozigot ve homozigot genotipi ifade etmektedir. Risk allelinin en az bir kopyasını içeren gruplamada da (GA + AA) obez ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı (0.698, $p>0.05$) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Obez ve kontrol gruplarında rs2815752 polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları.

Rs2815752	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
Genotip Sıklıkları N (%)				
AA	92 (53.5)	38 (49.3)	130 (52.2)	
AG	64 (37.2)	33 (42.9)	97 (39)	0.688
GG	16 (9.3)	6 (7.8)	22 (8.8)	
GG	16 (9.3)	6 (7.8)	22 (9)	
AA + AG	156 (90.7)	71 (92.2)	227 (91)	0.698
Allel Sıklıkları %				
A	72.1	70.8	71.7	0.764
G	27.9	29.2	28.3	

3.1.2. Obez Grubunda *NEGR1* Geni Rs2815752 Polimorfizminin Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri Üzerine Etkisi

Obez hastalar risk allelinin en az bir kopyasını içeren grupta (GG ve AG+AA) antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerlerine göre incelendi. Buna göre antropometrik ölçüm verileri [boy uzunluğu, VKE, bel-kalça oranı] ve vücut kompozisyon değerlerinde [vücut sıvı toplamı, vücut sıvı oranı, toplam yağ kitlesi, vücut yağ oranı ve yağsız kitle] fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Obezlerde, obezite parametreleri ile *NEGR1* geni rs2815752 genotipinin ilişkisi.

Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri	Genotip	n	Ortalama	p
Boy (cm)	GG	16	159.6 ± 6.4	0.465
	AG + AA	156	161.9 ± 9.3	
Ağırlık (kg)	GG	16	96.8 ± 17.0	0.977
	AG + AA	156	95.5 ± 15.1	
VKE (kg/m²)	GG	16	38.2 ± 7.4	0.454
	AG + AA	156	36.5 ± 5.6	
Bel kalça oranı	GG	16	0.9 ± 0.1	0.550
	AG + AA	156	0.9 ± 0.1	
Vücut sıvı toplamı (kg)	GG	16	40.1 ± 5.8	0.451
	AG + AA	156	41.6 ± 7.4	
Vücut sıvı oranı (%)	GG	16	41.9 ± 5.3	0.166
	AG + AA	156	43.7 ± 5.6	
Toplam yağ kitlesi (kg)	GG	16	42.2 ± 15.0	0.402
	AG + AA	156	38.7 ± 11.7	
Vücut yağ oranı (%)	GG	16	42.8 ± 8.5	0.237
	AG + AA	156	40.0 ± 8.6	
Yağsız kitle(kg)	GG	16	54.6 ± 7.8	0.524
	AG + AA	156	57.0 ± 11.2	

* Değerler $P < 0.05$ olduğu zaman önemlidir ve koyu gösterilmiştir.

3.1.3. *TMEM18* Geni Rs6548238 Polimorfizmine Ait Bulgular

3.1.4. *TMEM18* Geni Rs6548238 Polimorfizmi Genotip ve Allel Sıklıkları

TMEM18 geninin 45 kb downstream'da regülatör bölge varyantı olarak yer alan Rs6548238 (T/C) polimorfizmi için insanda CC (atasal), TC ve TT olmak üzere 3 ayrı genotipi bulunmaktadır. Polimorfizm, Sitozin nükleotidinin yerini Timin nükleotidinin almasıyla karakterizedir ve bu değişim azalan VKE ile ilişkilendirilmektedir (Rohde ve ark, 2014).

Bu çalışmada *TMEM18* gen polimorfizmi genotip dağılımı obez olgu grubunda %59.9 (103/172) CC, %35.4 (61/172) TC, %4.7 (8/172) TT olarak bulundu. Kontrol grubunda ise %63.6 (49/77) CC, %31,2 (24/77) TC, %5,2 (4/77) TT olarak bulundu. Polimorfizm için elde edilen veriler Hardy-Weinberg denkleğine uymaktadır. Gruplar arasında genotip dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı (0.801, $p>0.05$) (Tablo 3.4).

T ve C allellerinin sıklıkları, obez olgu grubunda sırasıyla %22,4 ve %77,6 olarak bulunurken, kontrol grubunda sırasıyla %20,8 ve %79,2 olarak bulundu. Gruplar arasında allel frekansları kıyaslandığında istatistiksel fark bulunmadı (0.689, $p>0.05$) (Tablo 3.4).

Rs6548238 polimorfizmi için atasal C alleli aynı zamanda risk allelidir. TC ve CC risk alleli için sırasıyla heterozigot ve homozigot genotipi ifade etmektedir. Risk allelinin en az bir kopyasını içeren gruplamada da (TC + CC) obez ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı (0.853, $p>0.05$) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: Obez ve kontrol gruplarında rs6548238 polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları.

Rs6548238	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
Genotip Sıklıkları N (%)				
TT	8 (4.7)	4 (5.2)	12 (4.8)	
TC	61 (35.4)	24 (31.2)	85 (34.2)	0.801
CC	103 (59.9)	49 (63.6)	152 (61)	
TT	8 (4.7)	4 (5.2)	12 (4.8)	
TC + CC	164 (95.3)	73 (94.8)	237 (95.2)	0.853
Allel Sıklıkları %				
T	22.4	20.8	21.9	
C	77.6	79.2	78.1	0.689

3.1.5. Obez Grubunda *TMEM18* Geni Rs6548238 Polimorfizminin Antropometrik Ölçüm ve Vücut Kompozisyon Değerleri Üzerine Etkisi

Obez hastalar risk allelinin en az bir kopyasını içeren grupta (TT ve TC+CC) antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerlerine göre incelendi. Buna göre TT genotipli 92 obez birey ile TC ve CC genotipli 80 obez bireyin boy ortalaması (0.020, $P<0.05$), vücut sıvı toplamı (0.017, $P<0.05$), vücut sıvı oranı (0.024, $P<0.05$), vücut yağ oranı (0.006, $P<0.05$) ve yağsız kitle (0.021, $P<0.05$) parametrelerinde fark bulundu. Diğer taraftan, VKE, ağırlık, bel-kalça oranı ve toplam yağ kitlesi parametrelerinde fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 3.5).

Tablo 3.5: Obezlerde, obezite parametreleri ile *TMEM18* geni rs6548238 genotipinin ilişkisi.

Antropometrik Ölçüm ve				
Vücut Kompozisyon	Genotip	n	Ortalama	p
Değerleri				
Boy (cm)	TT	92	162.9 ± 9.2	0.020*
	TC + CC	80	160.3 ± 8.9	
Ağırlık (kg)	TT	92	97.4 ± 16.3	0.449
	TC + CC	80	93.7 ± 13.8	
VKE(kg/m²)	TT	92	36.8 ± 6.0	0.059
	TC + CC	80	36.6 ± 5.6	
Bel kalça oranı	TT	92	0.9 ± 0.1	0.510
	TC + CC	80	0.9 ± 0.1	
Vücut sıvı toplamı (kg)	TT	92	42.2 ± 7.8	0.017*
	TC + CC	80	40.7 ± 6.6	
Vücut sıvı oranı (%)	TT	92	43.5 ± 5.8	0.024*
	TC + CC	80	43.7 ± 5.4	
Toplam yağ kütlesi (kg)	TT	92	39.5 ± 12.4	0.264
	TC + CC	80	38.4 ± 11.7	
Vücut yağ oranı (%)	TT	92	40.3 ± 8.7	0.006*
	TC + CC	80	40.3 ± 8.5	
Yağsız kitle(kg)	TT	92	57.7 ± 11.6	0.021*
	TC + CC	80	55.7 ± 9.9	

* Değerler $P < 0.05$ olduğu zaman önemlidir ve koyu gösterilmiştir.

4. TARTIŞMA

Obezite, genetik ve çevresel etkileşimin kompleks bir sonucudur (Ashrafi, 2007). Günümüzde küresel ölçekte evrensel bir probleme dönüşmektedir (Loos, 2012). Görülme sıklığındaki hızlı artış genellikle bireylerin sahip oldukları yaşam stilleri ve çevresel değişikliklere bağlanmaktadır (Herrera ve ark, 2011). Ancak bireylerin genetik mirası, bu süreçte “obezogenik” çevreye duyarlılığı veya dirençliliği belirleyen önemli faktörlerden birisidir (Herrera ve Lindgren, 2010). Tek genli ve sendromik obezite vakaları oldukça az bir yüzdeye sahiptir ve poligenik etkiyi meydana getiren birçok aday bulunmaktadır (Hinney ve ark, 2014).

Obezogenik çevrelerde sağlıklı vücut ağırlığına sahip bireylerin olması, fenotipik ekspresyona yön veren genetiksel yatkınlık adaylarının belirlenmesi yolunu açmıştır (Hoed ve Loos, 2014; Dubern ve Tounian, 2007). Vücut ağırlığını etkileyen pek çok gen bölgesi tespit edilmiştir (Hinney ve ark, 2010). Mevcut genlerin birçoğu oldukça küçük etkiye sahiptir ve henüz tespit edilmeyenler “kayıp kalıtım” ifadesiyle tanımlanmaktadır (Garver ve ark, 2013). Bu bağlamda, GWAS araştırmaları obezitenin genetik temelini belirlemede birçok aday gen sunmuştur (Herrera ve ark, 2011).

Araştırmamızda, GWAS çalışmalarında obeziteyle ilişkilendirilen *NEGR1* ve *TMEM18* gen polimorfizmleri Afyonkarahisar ili ve çevresinden elde edilen obez olgular ve sağlıklı kontroller üzerinde incelenmiştir. Çalışmamız Türk populasyonunda *NEGR1* ve *TMEM18* gen bölgesi polimorfizmleri ile obezite ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

4.1. *NEGR1* Geni Rs2815752 Polimorfizmi ve Obezite Arasındaki İlişki

Nöronal büyüme regülatörü 1 gen ürünü, İgLON grubu proteinler ailesinin bir üyesidir. İlk olarak hücrede adezyon molekülü olarak tanımlanmıştır (Hashimoto ve ark, 2008). Yapılan çalışmalarda sinir hücrelerinin uzaması ve sinaps formasyonunda hücrel proseleri düzenlediği gözlemlenmiştir (Schafer ve ark, 2005). Sinir hücrelerindeki ekspresyon seviyeleri ve beyin bölgelerindeki dağılımı *NEGR1* proteininin hipotalamus aracılığıyla organizmada vücut ağırlığı ve gıda alımına etkisinin araştırılması yolunu açmıştır. Boender ve arkadaşlarının (2014) *in vivo* sistemde adenoviral gen terapi yöntemiyle yaptıkları çalışmada, hipotalamustaki *NEGR1*'in düşük ekspresyon seviyesinin vücut ağırlığını azalttığı, ekspresyon derecesine göre motor aktivitelerin ve vücut sıcaklığının da doğru orantılı değiştiği gözlenmiştir.

Diğer taraftan, *NEGR1* gen bölgesi varyantları fonksiyonel açıdan incelenmiş ve VKE ile ilişkilendirilmiştir. GWAS araştırmalarında gen bölgesine ait polimorfik varyantlar tanımlanmıştır (Thorleifsson ve ark, 2009). İlk olarak Willer ve arkadaşlarınca (2009), 83.499 kişinin GWAS analizinde belirlenen *NEGR1* rs2815752 polimorfizmi, daha sonra Speliotes ve arkadaşlarının (2010) 198.380 kişilik GWAS analizinde önemli adaylar arasında yer almıştır (Willer ve ark, 2009; Speliotes ve ark, 2010; Hinney ve ark, 2014). Polimorfik varyantlar arasında rs1993709 ve rs2815752 polimorfizmleri özel bir öneme sahiptir. Çünkü her bir SNP aynı zamanda genom bölgesinde obeziteyle ilişkilendirilen delesyonları tanımlamaktadır (Jarick ve ark, 2011; Mägi ve ark, 2013; Boender ve ark, 2014). Bu delesyonların *NEGR1* ekspresyonunu etkileyerek VKE'ni düzenlediği öngörülmektedir (Boender ve ark, 2014). 8kb'lık delesyonu tanımlayan rs1993709 polimorfizmi *NEGR1* lokusunun aşırı obeziteyle ilişkilendiren önemli bir bulgudur (Mägi ve ark, 2013). Çünkü bu delesyon *NEGR1* gen ekspresyonunda transkripsiyonel represör olan *NKX6.1* bağlanma bölgesini yok etmektedir (Boender ve ark, 2014). *NKX6.1*, *Nkx* sınıfı bir transkripsiyon faktörü olup sinir hücrelerinin

gelişiminde DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu baskılar ve bu yolla dinamik regülasyonda görev alır (Hafler ve ark, 2008). Diğer taraftan, rs2815752 polimorfizminin tanımladığı 43kb'lık delesyon aynı zamanda CNV'yi tanımlamaktadır (Willer ve ark, 2009). CNV, bireyler arasında 1kb'dan 1-2Mb'a kadar değişen oranlarda bulunur ve obezite gibi çeşitli fenotiplerle ilişkilendirilmektedir (Jarick ve ark, 2011). CNV ve rs2815752 polimorfizmi *NEGR1* gen bölgesinin dışında, korunmuş ve kodlanmayan dizilerin olduğu bölgede yer almaktadır (Boender ve ark, 2014; Willer ve ark, 2009). Ancak bu varyantların obeziteye katkı sağlayan sinyal mekanizması netlik kazanmamıştır (Wheeler ve ark, 2013; Mägi ve ark, 2013).

NEGR1 geninin 60 kb upstream'inde intergenik bölgede yer alan rs2815752 polimorfizmi, Guanin nükleotidinin yerini Adenin nükleotidinin (1:g.72346757 G>A) almasıyla karakterizedir (Ensembl, 2016a). Yapılan çalışmalarda bu polimorfizm daha yüksek VKE'ne sahip olmakla ilişkilendirilmiştir (Dennis ve ark, 2014). Guanin atasal, Adenin hem yaygın allel hem de risk allelidir (Ensembl, 2016a; Willer ve ark, 2009). Bu bağlamda, AA genotipi obezite riskli homozigot genotipi, AG heterozigot genotipi ve GG'de nadir atasal homozigot genotipi ifade etmektedir.

Obezite ve *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi arasındaki ilişkinin Türk populasyonunda ilk defa araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada; obezite tanısı almış 172 olgu ve 77 sağlıklı bireyde rs2815752 polimorfizmine ait genotip ve allel sıklıkları ile söz konusu polimorfizmin obez olgularda antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri üzerine etkisi incelendi.

Çalışmamızda *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi genotip dağılımı obez olgu grubunda %9.3 GG, %37.2 AG, %53.5 AA, kontrol grubunda %7.8 GG, %42.9 AG, %49.3 AA olarak belirlendi. Olgu grubunda G allel sıklığı %27.9, A allel sıklığı %72.1, kontrol grubunda ise G allel sıklığı %29.2, A allel sıklığı %70.8 olarak bulundu.

Çalışmamızda *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmine ilişkin genotip dağılımları ve allel sıklıkları açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı.

Ayrıca obez hastalar genotiplerinde risk allelinin en az bir kopyasını taşımalarına göre (GG ve AG+AA) gruplandırıldı ve bu genotiplere göre olguların antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerlerinin dağılımı incelendi. Buna göre genotipler arasında fark bulunmadı.

NEGR1 geni rs2815752 polimorfizmi risk alelının (A) frekansı bizim çalışma sonuçlarımıza göre; Japon (0.92) ve Çin (0.89) toplumunda yüksek, kuzey Avrupa (0.61), batı Avrupa (0.66) ve Afrika (0.53) toplumunda düşüktür. Diğer taraftan Meksika toplumu (0.73) ve Yunan toplumundaki (0.79) A alleli frekansı çalışma sonuçlarımız ile uyumludur (Hong ve Oh, 2012; Lemas ve ark, 2013; Coenen ve ark, 2011; Jarick ve ark, 2011; Paternoster ve ark, 2011). Yine Willer ve arkadaşları (2009), Speliotes ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan GWAS çalışmalarındaki frekans değerleri ise araştırmamızda elde edilen değerden daha düşüktür (0.62 ve 0.61). Risk alleli için farklı toplumlarda elde edilen allel sıklıkları Tablo 4.1’de verilmektedir.

Rouskas ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada obezite riskli gen varyantları araştırılmıştır. Yunan popülasyonundaki yetişkin bireylerle yapılan çalışmada 510 obez olgu 469 sağlıklı bireyde 24 SNP bölgesinin genotiplendirmesi yapılmıştır. Söz konusu çalışmada bizim çalışmamıza paralel olarak; A alleli sıklığı obez olgu ve kontrol grubunda %71, G alleli sıklığı obez olgu ve kontrol grubunda %21 olarak bulunmuştur. Ayrıca araştırmada rs2815752 polimorfizmi genotip dağılımına ve risk allel frekanslarına göre obeziteyle ilişkilendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda, risk allel sıklığı (A) bu sonuçlara göre obez olgu grubumuzda daha yüksek, kontrol grubumuzda daha düşük çıkmıştır.

Hotta ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada obezite fenotipiyle ilişkilendirilen gen varyantları Japon popülasyonunda araştırılmıştır. Rs2815752 polimorfizmini de içeren 27 SNP bölgesinin 1.129 obez, 1.736 sağlıklı bireyde genotiplendirmesi yapılmıştır. Genotip dağılımını obez olgu grubunda %86 AA, %13 AG, %1 GG, kontrol grubunda %83 AA, %16 AG ve %1 GG olarak bulunmuştur. A ve G allellerinin sıklıkları sırasıyla obez grubunda %93 ve %7, kontrol grubunda ise %92 ve %8 olarak bildirilmiştir (Hotta ve ark, 2009). Çalışmada rs2815752 polimorfizmi bizim bulgularımızda olduğu gibi risk alleli frekanslarına

göre obeziteyle ilişkilendirilmemiştir. A allelinin obez ve kontrol gruplarındaki değerleri bizim sonuçlarımızdan yüksektir.

Mägi ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada obezite riskli 32 SNP varyantı Avrupa popülasyonundaki 1.003 obez hastada ve 1.809 sağlıklı bireyde incelenmiştir. A ve G allel sıklıkları obez hastalarda %67 ve %33, sağlıklı bireylerde %59 ve %41 olarak bulunmuştur (Mägi ve ark, 2013). Araştırmada, rs2815752 polimorfizmi allel sıklıkları açısından bizim bulgularımıza zıt şekilde obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Söz konusu çalışmadaki allel sıklıkları bizim sonuçlarımıza göre daha düşüktür. Ayrıca bu çalışmada, antropometrik VKE parametresi de risk allel sıklıklarına göre bizim bulgularımıza zıt şekilde anlamlı bulunmuştur.

Haupt ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada GWAS çalışmalarında belirlenmiş obezite riskli 8 SNP bölgesi incelenmiştir. Çalışmada Alman popülasyonundaki VKE değeri 30'dan az 1.469 kişinin genotip dağılımları %41.6 AA, %45.2 AG ve %13.2 GG olarak bulunmuştur (Haupt ve ark, 2010). Bu çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak rs2815752 polimorfizmi genotip dağılımına göre obeziteyle ilişkilendirilmiş ve VKE, toplam yağ kitlesi parametrelerinde fark bulunmuştur. Diğer taraftan bizim çalışmamızla uyumlu olarak ağırlık, vücut yağ oranı ve yağsız kitle değerleri açısından rs2815752 polimorfizmi genotipleri arasında fark bulunmamıştır.

Jarick ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada obezitede etkili "bilinmeyen kalıtım" (missing heritability) faktörlerini belirlemek amacıyla CNV'ler ve rs2815752 polimorfizmi incelenmiştir. Alman popülasyonunda 365 obez olgunun genotiplendirildiği çalışmada A ve G allel sıklıklarını sırasıyla %66 ve %34 olarak bulunmuştur (Jarick ve ark, 2011). Araştırmada rs2815752 polimorfizminin 1p31.1 kromozom bölgesindeki CNV yanında lokalize ve bizim sonuçlarımızdan farklı olarak allel frekanslarına göre vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmada, A risk alleli sıklığı hem obez olgu grubumuzdan hem de kontrol grubumuzdan daha düşüktür.

Yapılan bir çalışmada genetik bileşenlerin ve fiziksel aktivitelerin VKE üzerine etkileri Norveç popülasyonunda 11 yıllık süreyle incelenmiştir. Araştırmada rs2815752 polimorfizmini de içeren 9 SNP bölgesinin 265 obez, 775 aşırı kilolu ve 603 normal bireyde genotiplendirmesi yapılmıştır. Tüm bireyler için genotip dağılımı

%34.5 AA, %49.3 AG ve %16.2 GG, A ve G allel sıklıkları ise %59.2 ve %40.8 olarak bulunmuştur (Cuypers ve ark, 2012). Söz konusu çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde VKE parametresi ve rs2815752 polimorfizmi genotipleri arasında fark bulunmamıştır. Araştırmacılar genetik bileşenlerin etkisinin ergenlikte ortaya çıktığını ancak rs2815752 polimorfizminin Norveç popülasyonunda obeziteyle ilişkili olmadığını bildirmiştir.

Renström ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada GWAS araştırmalarında öne çıkan 9 gen varyantı antropometrik özellikler ve adipoz kütle ilişkisi açısından incelenmiştir. Araştırmada İsveç popülasyonunda VKE değeri 30'dan az 3.885 bireyde genotiplendirme yapılmıştır. Rs2815752 polimorfizmi için A ve G allel sıklıkları %58 ve %42 olarak bulunmuştur (Renstrom ve ark, 2009). Bizim sonuçlarımıza zıt şekilde, genotip dağılımı açısından rs2815752 polimorfizmi için VKE parametresi anlamlı bulunmuştur. Diğer taraftan, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde genotip dağılımına göre toplam yağ kitle parametresinde fark bulunmamıştır.

Jaaskelainen ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada beslenme tarzları ve obeziteye genetik yakınlık varyantlarının VKE üzerine etkisi araştırılmıştır. Finlandiya popülasyonunda rs2815752 polimorfizmini de içeren 8 obezite yakınlık varyantı genotiplendirilmiştir. Sağlıklı 2.215 erkek ve 2.449 kız çocuktaki genotip dağılımları %40.4 AA, %46.6 AG ve %13 GG, A ve G allel sıklıklarını sırasıyla %64 ve %36 olarak bulunmuştur (Jaaskelainen ve ark, 2013). Söz konusu çalışmada, bizim obezite grubumuzda olduğu gibi genotip dağılımına göre hem erkek hem de kız çocuk grubunda risk alleline sahip bireylerin daha yüksek VKE değerine sahip olduğu gözlenmiştir.

Wang ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada Avrupa popülasyonlarında obeziteyle ilişkilendirilen GWAS gen varyantları Çin popülasyonunda incelenmiştir. 1.688 sağlıklı çocukta 8 SNP bölgesinin genotiplendirmesi yapılmıştır. Genotip dağılımı %85 AA, %14 AG ve %1 GG, A ve G allel sıklıklarını sırasıyla %91 ve %9 olarak bulunmuştur (Wang ve ark, 2012). Söz konusu çalışmada, genotip dağılımı ve allel sıklıklarına göre yapılan değerlendirmede bizim bulgularımızda olduğu gibi rs2815752 polimorfizmi VKE, ağırlık, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı parametrelerinde fark bulunmamıştır.

Shi ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada obezite riskli GWAS gen varyantları Çin popülasyonunda araştırılmıştır. Çalışmada 18 SNP bölgesinin 2.076 bayanda (VKE<27) genotiplendirmesi yapılmıştır. A ve G allel sıklıkları sırasıyla %92 ve %8 olarak bildirilmiştir. Risk allel sıklıklarına göre bizim araştırmamızda olduğu gibi rs2815752 polimorfizmi obeziteyle ilişkilendirilmemiştir.

Croteau-Chonka ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada Avrupa ve Asya topluluklarında öne çıkan obezite riskli SNP bölgeleri Filipin popülasyonunda incelenmiştir. VKE değeri 30'dan düşük 1.792 bayanda yapılan genotiplendirmede A ve G allel sıklıklarını %88 ve %12 olarak bildirilmiştir (Croteau-Chonka ve ark, 2011). Araştırmada bizim sonuçlarımıza benzer biçimde VKE değeri açısından rs2815752 polimorfizmi genotipleri arasında fark bulunmamıştır.

Mejía-Benitez ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada Avrupa popülasyonlarında obezite fenotipiyle ilişkili 6 GWAS gen varyant adayları Meksika popülasyonunda araştırılmıştır. 514 obez 949 sağlıklı çocukta yapılan genotiplendirmede, Rs2815752 polimorfizmi A ve G allel sıklıklarını obez grubunda %77.6 ve %22.4, kontrol grubunda %74.6 ve %25.4 olarak bildirilmiştir (Mejía-Benítez ve ark, 2013). Her bir gruptaki frekans değeri bizim sonuçlarımıza oldukça yakın çıkmıştır. Ancak söz konusu çalışmada, bizim sonuçlarımıza zıt şekilde allel sıklıkları açısından VKE parametresinde fark gözlenmiştir.

Rukh ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada obezite ilişkili gen varyantları 22 yıllık süreçte gen-çevre etkileşimi açısından incelenmiştir. Çalışmada İsveç popülasyonundaki 4.127 obez, 11.850 aşırı kilolu ve 12.234 sağlıklı birey genotiplendirilmiştir (Rukh ve ark, 2013). Risk allel frekanslarına göre yapılan kıyaslamada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak rs2815752 polimorfizmi obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Risk alleline bağlı istatistiksel değerlendirmede antropometrik özelliklerden VKE, boy, bel çevresi ve kalça çevresi, vücut kompozisyon parametrelerinden vücut yağ oranı ve toplam yağ kitlesi açısından rs2815752 polimorfizmi genotipleri arasında fark bulunurken, bizim çalışmamızla uyumlu olarak ağırlık ve yağsız kitle değerleri açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 4.1: Dünya genelindeki farklı hasta ve kontrol gruplarında *NEGR1* geni

Çalışma Yapılan Ülke (Bölge)	Hasta / Kontrol (Sayı)	Hasta / Kontrol Risk Allel sıklığı (%)	Kaynaklar
İngiltere (Londra)	1003 / 1958	67 / 59	Mägi ve ark, 2013
USA (Alaska)	1073 / -	81 / -	Lemas ve ark, 2013
Çin (Shanghai)	1688 / -	92 / -	Wang ve ark, 2012
Finlandiya (Oulu)	4664 / -	64 / -	Jaaskelainen ve ark, 2013
Norveç (Oslo)	1643 / -	59,2 / -	Cuypers ve ark, 2012
Filipinler (Cebu)	1792 / -	88 / -	Croteau-Chonka ve ark, 2011
Japonya (Hondo / Rykyu)	1129 / 1736	93 / 92	Hotta ve ark, 2009
Danimarka (Aarhus)	2633 / 2740	61 / -	Paternoster ve ark, 2011
Almanya (Essen)	365 / -	66 / -	Jarick ve ark, 2011
Meksika (Nashville)	36 / 49	79 / -	Coenen ve ark, 2011
ABD (Massachusetts) GWAS	249,796 / -	61 / -	Speliotes ve ark, 2010
Almanya (Tübingen)	1469 / -	64 / -	Haupt ve ark, 2010
ABD (Michigan) GWAS	32387 / -	62 / -	Willer ve ark, 2009
İsviçre (Vasterbotten)	- / 3885	- / 58	Renstrom ve ark, 2009
ABD (Boston)	775 / 3197	65 / -	Cotsapas ve ark, 2009
Meksika (Sepúlveda)	514 / 949	77.6 / 74.6	Mejía-Benítez ve ark, 2013
Yunanistan (Thessaloniki ve Alexandroupolis)	510 / 469	71 / 71	Rouskas ve ark, 2011
Türkiye (Afyonkarahisar)	172 / 77	72.1 / 70.8	Avcı ve ark, 2016

rs2815752 genotipi için gözlenen mutant allel sıklıkları.

4.2. *TMEM18* Geni Rs6548238 Polimorfizmi ve Obezite Arasındaki İlişki

Transmembran protein 18 geni, nöral kök hücre hareketliliğinin düzenlenmesinde görevli nükleer bir transmembran proteini kodlamaktadır. İlk olarak glioma yönlendirmeli kök hücre migrasyonunu teşvik eden bir modülatör olarak keşfedilmiştir (Jurvansuu ve ark, 2008). Protein fonksiyonel özellikleri yakın dönemde Almén ve arkadaşları (2010) ve de Jurvansuu ve Goldman (2011) tarafından ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Jurvansuu ve Goldman'a (2011) göre *TMEM18*, sekansa özel DNA bağlayıcı bir protein olup, hücre glikoz seviyelerini düzenleyen genlerin transkripsiyonunu etkilediği düşünülmektedir. *TMEM18* merkezi sinir sistemi başta olmak üzere vücudun birçok farklı hücresinde değişen oranlarda eksprese edilmektedir. Ekspresyonu tüm beyin bölgelerinde gözlenmesine rağmen hipotalamusta oldukça yüksektir (Herrera ve Lindgren, 2010). Bu sebeple nöral hücrelerdeki etkilerine ek olarak obezite fenotipi ile ilişkisi araştırılmıştır. İlk olarak İzlanda populasyonunda yapılan bir GWAS araştırmasında artan VKE değeri ve vücut ağırlığıyla ilişkilendirilmiştir (Almén ve ark, 2010; Willer ve ark, 2009). Daha sonra yapılan çalışmalarda farklı populasyonlar için etkisi doğrulanmış ve genin 45 kb downstream'de belirlenen rs6548238 polimorfizmi en güçlü ikinci GWAS adayı olmuştur (Rohde ve ark, 2014). Rs6548238 polimorfizmi ilk defa Willer ve arkadaşlarınca (2009) 114.643 kişinin GWAS analizinde obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca 14.731 bayanda GWAS analiziyle inceleme yapan Elks ve arkadaşları (2010) tarafından da etkisi doğrulanmıştır.

Transmembran 18 geninin 45 kb downstream'da regülatör bölge varyantı olarak yer alan rs6548238 polimorfizmi, Sitozin nükleotidinin yerini Timin nükleotidinin (2:g.634905 T>C) almasıyla karakterizedir (Ensembl, 2016b). Yapılan çalışmalarda bu polimorfizm daha düşük VKE'ne sahip olmakla ilişkilendirilmiştir (Holzapfel ve ark, 2010; Schwenk ve ark, 2013). Sitozin, hem yaygın allel hemde risk allelidir (Ensembl, 2016b; Willer ve ark, 2009). Bu bağlamda CC homozigot yaygın atasal risk genotipini, CT heterozigot genotipi ve TT'de nadir homozigot genotipi ifade etmektedir.

Obezite ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi arasındaki ilişkinin Türk populasyonunda ilk defa araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada obezite tanısı almış 172 olgu ve 77 sağlıklı bireyde rs6548238 polimorfizmine ait genotip ve allel sıklıkları değerlendirildi.

Çalışmamızda *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi genotip dağılımı obez olgu grubunda %59.9 CC, %35.4 TC, %4.7 TT, kontrol grubunda ise %63.6 CC, %31,2 TC, %5,2 TT olarak belirlendi. Obez olgu grubunda C allel sıklığı %77.6, T allel sıklığı %22.4, kontrol grubunda ise C allel sıklığı %79.2, T allel sıklığı %20.8 olarak bulundu.

Çalışmamızda *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmine ilişkin genotip dağılımları ve allel sıklıkları açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı.

Ayrıca obez hastalar genotiplerinde risk allelinin en az bir kopyasını taşımalarına göre (GG ve AG+AA) gruplandırıldı ve bu genotiplere göre olguların antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerlerinin dağılımı incelendi. Buna göre boy ortalaması, vücut sıvı toplamı, vücut sıvı oranı, vücut yağ oranı ve yağsız kitle parametrelerinde genotipler arasında fark bulundu. Diğer taraftan, VKE, ağırlık, bel-kalça oranı ve toplam yağ kitlesi parametrelerinde genotipler arasında fark bulunmadı (Tablo 3.5).

Transmembran protein 18 geni rs6548238 polimorfizmi risk allel (A) frekansı çalışma sonuçlarımıza göre; Meksika (0.93), Filipin (0.92), Japon (0.92), Çin (0.91), İsveç (0.87), Norveç (0.84), Finlandiya (0.84) ve Yunan (0.82) toplumlarında yüksektir. Benzer bir durum Pasifik Adaları (0.92), Doğu Asya (0.91), Afrika (0.90), Amerika (0.86) ve Avrupa (0.83) topluluklarında gözlenmektedir (Ensembl, 2016b). Diğer taraftan, en yakın allel frekansları Amerikan yerlilerinde (0.78) gözlenmiştir (Fesinmeyer ve ark, 2013). Willer ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları GWAS çalışmasında ise daha yüksek allel sıklığı bildirilmiştir (0.84). Risk alleli için farklı toplumlarda elde edilen frekanslar Tablo 4.2’de verilmektedir.

Rouskas ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada Yunan populasyonunda GWAS SNP adaylarının obeziteyle ilişkisi incelenmiştir. 24 SNP adayının, 510 obez bireyde ve 469 sağlıklı kontrolde genotiplendirmesi yapılmıştır. Araştırmada, rs6548238 polimorfizmi C ve T allel sıklıkları obez grubunda %82 ve

%18, kontrol grubunda %79 ve %21 olarak bulunmuştur (Rouskas ve ark, 2011). Rs6548238 polimorfizmi genotip dağılımı açısından obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu sonuçlara zıt olarak risk allel sıklığı kontrol grubunda daha yüksek çıkmıştır ve rs6548238 polimorfizmi obeziteyle ilişkili bulunmamıştır. Çalışmada bulunan risk allel sıklıkları hem obez olgu grubumuzdaki (%77.6) hem de kontrol grubumuzdaki (%79.2) değerlerle uyumludur.

Almén ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada *TMEM18* geninin fonksiyonel özellikleri ve obezite ilişkisi İsveç popülasyonundaki 500 obez olgu 523 sağlıklı bireyde araştırmıştır. Obez grubu genotip dağılımını %76 CC, %23 TC ve %1 TT, kontrol grubu genotip dağılımını %68CC, %28 TC ve %4 TT, C ve T allel sıklıkları obez bireylerde %87 ve %13, kontrollerde %82 ve %18 olarak bulunmuştur (Almén ve ark, 2010). Araştırmada bizim sonuçlarımıza zıt şekilde rs6548238 polimorfizmi allel sıklığı ve genotip dağılımı yönünden obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Risk allel sıklığı hem obez grubumuza hem de kontrol grubumuza göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca risk allel sıklığı bizim sonuçlarımızdan farklı olarak obez grubunda daha yüksek belirlenmiştir. Bu çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak obez olgu grubunda genotip dağılımına göre VKE ve ağırlık değerlerinde fark gözlenmemiştir. Diğer taraftan bizim çalışmamızdan farklı olarak genotip dağılımına göre antropometrik ölçüm değeri olan boy açısından fark bulunmamıştır.

Hotta ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada obeziteyle ilişkilendirilen gen varyantları Japon popülasyonunda incelenmiştir. Araştırmada, 1.129 obez bireyin genotip dağılımını %85 CC, %14 TC ve %1 TT, 1.736 sağlıklı bireyin genotip dağılımını %80 CC, %19 TC ve %1 TT olarak bulunmuştur. C ve T allel sıklıklarını obez bireylerde %92 ve %8, sağlıklı bireylerde %89 ve %11 olarak belirlenmiştir (Hotta ve ark, 2009). Allel sıklığı açısından yapılan değerlendirmede rs6548238 polimorfizmi bizim sonuçlarımıza zıt şekilde anlamlı bulunmuş ve obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Risk allel sıklıkları obez ve kontrol gruplarında bizim bulgularımızdan daha yüksek bulunmuştur.

Cuypers ve arkadaşları (2012) tarafından Norveç popülasyonunda yapılan bir çalışmada genetik bileşenlerin ve fiziksel aktivitelerin VKE üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırmada, 9 SNP bölgesinin 265 obez, 775 aşırı kilolu ve 603 normal bireyde genotiplendirmesi yapılmıştır. Genotip dağılımı tüm inceleme grubu için %69.9 CC, %27.5 TC ve %2.6 TT, C ve T allel sıklıkları %83.7 ve %16.3 olarak bulunmuştur (Cuypers ve ark, 2012). Bu çalışmadaki obez olgu ve kontrol grubundaki risk allel frekansları bizim sonuçlarımızdan daha düşüktür. Ayrıca bu çalışmada genotip dağılımına göre yapılan değerlendirmede bizim sonuçlarımıza benzer şekilde VKE parametresinde fark gözlenmemiştir.

Haupt ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada Alman popülasyonunda obezite riskli 8 GWAS gen varyant adayını incelenmiştir. Çalışmada VKE değeri 30'dan düşük 1.469 kişinin genotiplendirmesi yapılmıştır. Genotip dağılım oranları %69 CC, %27 TC ve %4 TT olarak bulunmuştur (Haupt ve ark, 2010). Söz konusu çalışmada, bizim sonuçlarımıza zıt şekilde genotip dağılımına göre rs6548238 polimorfizmi obeziteyle ilişkilendirilmiş ve VKE, ağırlık, parametrelerinde fark bulunmuştur. Diğer taraftan, aynı çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak vücut yağ oranı parametresi anlamlı, yağsız kitle ve toplam yağ kitlesi parametreleri anlamsız bulunmuştur.

Jaaskelainen ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada Finlandiya popülasyonunda beslenme profilleri ve obeziteye genetik yatkınlık varyantlarının VKE üzerine etkisi araştırılmıştır. Sağlıklı 4.664 çocukta 8 GWAS obezite yatkınlık varyantının genotiplendirmesi yapılmıştır. Genotip dağılımları %71.3 CC, %26.4 TC ve %2.3 TT, C ve T allel sıklıklarını sırasıyla %84.4 ve %15.6 olarak bulunmuştur (Jaaskelainen ve ark, 2013). Araştırmada rs6548238 polimorfizmi risk allelini içeren genotiplerin bizim sonuçlarımızdan farklı olarak hem erkek hem de kız çocuk grubunda daha yüksek VKE değerine sahip olduğu bulunmuştur.

Wang ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada Avrupa toplumlarında obeziteyle ilişkilendirilen GWAS gen varyantları Çin popülasyonunda sağlıklı çocuklarda incelenmiştir. 1.688 bireyde yapılan genotiplendirmede, genotip dağılımı %82 CC, %16 TC ve %1 TT, C ve T allel sıklıklarını %91 ve %9 olarak

bulunmuştur (Wang ve ark, 2012). Araştırmada bizim bulgularımızla uyumsuz şekilde rs6548238 polimorfizmi genotip dağılımı ve allel sıklıklarına göre yapılan incelemede obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca genotip dağılımı açısından VKE, ağırlık, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı parametrelerinde fark bulunmuştur.

Croteau-Chonka ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada obezite riskli GWAS gen bölgesi varyantları VKE değeri 30'dan düşük 1.792 Filipinli bayanda incelenmiştir. Yapılan genotiplendirmede C ve T allel sıklıklarını %92 ve %8 olarak bulunmuştur (Croteau-Chonka ve ark, 2011). Genotip dağılımına bağlı istatistiksel değerlendirmede bizim sonuçlarımıza uyumlu olarak rs6548238 polimorfizmi obeziteyle ilişkilendirilmemiştir. Aynı şekilde allel frekanslarına bağlı istatistiksel değerlendirmede VKE değeri anlamlı bulunmamıştır.

Coenen ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada obezite ilişkili 8 genetik varyant Latin popülasyonunda incelenmiştir. Çalışmada VKE değeri 25'ten büyük 85 bayanda genotiplendirme yapılmıştır. C ve T allel sıklıkları %89 ve %11 olarak bulunmuştur (Coenen ve ark, 2011). Rs6548238 polimorfizmi allel frekanslarına bağlı istatistiksel değerlendirmede bizim sonuçlarımızla uyumlu şekilde obeziteyle ilişkilendirilmemiş ve VKE parametresi için fark gözlenmemiştir. Söz konusu çalışmadaki risk allel frekansı sonuçlarımıza kıyasla yüksektir.

Mimila ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada obezite ilişkili 17 GWAS gen varyantı Meksika popülasyonunda incelenmiştir. Çalışmada 945 yetişkinde ve 1.218 çocukta genotiplendirme yapılmıştır. C ve T allel sıklıkları yetişkinlerde %92.5 ve %7.5, çocuklarda %91.1 ve %8.9 olarak bulunmuştur (Mimila ve ark, 2013). Araştırmada, rs6548238 polimorfizmi allel frekansları yönünden obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Söz konusu çalışmada bizim sonuçlarımıza göre hem yetişkin hem de çocuk gruplarında daha yüksek risk allel frekansları belirlenmiştir. Ancak VKE parametresinde risk allel sıklıklarına göre yapılan değerlendirmede sadece yetişkinlerde fark gözlenmiştir.

Renström ve arkadaşları (2009) tarafından İsveç popülasyonunda yapılan bir çalışmada GWAS gen varyantları ve adipozite arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmada VKE değeri 30'dan düşük 3.885 bireyde genotiplendirme yapılmıştır. C ve T allel sıklıkları %82 ve %18 olarak bulunmuştur (Renstrom ve ark, 2009). Risk allel frekansı hem kontrol grubumuza hem de obez grubumuza göre yüksektir. Ancak

bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, rs6548238 polimorfizmi genotip dağılımına göre VKE ve toplam yağ kitlesi parametrelerinde fark gözlenmemiştir.

Rukh ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada obezite riskli GWAS gen varyantları ile beslenme profilleri arasındaki ilişki 22 yıllık süreçte incelenmiştir. Çalışmada İsveç popülasyonunda 4.127 obez, 11.850 aşırı kilolu ve 12.234 sağlıklı birey genotiplendirilmiştir (Rukh ve ark, 2013). Risk allel sıklıklarına göre yapılan değerlendirmede bizim sonuçlarımızdan farklı olarak rs6548238 polimorfizmi hem obez hem de aşırı kilolu grupta obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde, allel frekanslarına göre yapılan incelemede VKE, ağırlık, toplam yağ kitlesi parametrelerinde bizim sonuçlarımıza zıt biçimde fark gözlenmiştir. Diğer taraftan, vücut yağ oranı ve yağsız kitle parametrelerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi fark gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, risk alleli frekansı açısından boy parametresi de değerlendirilmiş, ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak obezite ile ilişkili bulunmamıştır.

Tablo 4.2: Dünya genelindeki farklı hasta ve kontrol gruplarında *TMEM18* geni

Çalışma Yapılan Ülke (Bölge)	Hasta / Kontrol (Sayı)	Hasta / Kontrol Risk Allel sıklığı (%)	Kaynaklar
ABD ve İrlanda	796	81.8	Orkunoglu ve ark, 2011
İngiltere (Bristol)	5323	83.3	Palmer ve ark, 2011
Çin (Shanghai)	1.688 / -	90 / -	Wang ve ark, 2012
Finlandiya (Oulu)	4.664 / -	84.4 / -	Jaaskelainen ve ark, 2013
Norveç (Oslo)	1.643 / -	83.7 / -	Cuypers ve ark, 2012
Filipinler (Cebu)	1.792 / -	92 / -	Croteau-Chonka ve ark, 2011
Japonya (Hondo / Rykyu)	1.129 / 1.736	92 / 89	Hotta ve ark, 2009
ABD	- / 37.061	- / 0.83	Fesinmeyer ve ark, 2013
Danimarka (Herlev)	67.030	80	Thomsen ve ark, 2012
Meksika (Nashville)	36 / 49	89 / -	Coenen ve ark, 2011
Meksika (Mexico City)	945	92.5	Mimila ve ark, 2013
Almanya (Tübingen)	1469 / -	83 / -	Haupt ve ark, 2010
ABD (Michigan) GWAS	32387 / -	84 / -	Willer ve ark, 2009
İsviçre (Vasterbotten)	- / 3885	- / 82	Renstrom ve ark, 2009
ABD (Boston)	775 / 3197	82 / -	Cotsapas ve ark, 2009
ABD (Hawaii ve California)	- / 30298	- / 83	Graff ve ark, 2013
Almanya (Augsburg)	11.687	83	Holzapfel ve ark, 2010
Yunanistan (Thessaloniki ve Alexandroupolis)	510 / 469	82 / 79	Rouskas ve ark, 2011
İsveç (Stockholm ve Huddinge)	500 / 523	87 / 82	Almén ve ark, 2010
Türkiye (Afyonkarahisar)	172 / 77	77.6 / 79.2	Avcı ve ark, 2016

rs6548238 genotipi için gözlenen mutant allel sıklıkları.

Obezite risk alleline farklı frekanslarda sahip bireylerin değerlendirilmesindeki amaç klinik uygulamalardaki potansiyel kullanımın araştırılmasıdır (Rouskas ve ark, 2011). Nitekim bizim çalışmamızda da 2 farklı SNP varyantı hem genotip hem de allel frekansları açısından obez ve sağlıklı bireylerde incelenmiştir. Ayrıca obez bireylerde söz konusu 2 SNP varyantının genotip dağılımlarına göre antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon parametreleri de değerlendirilmiştir.

Çalışma sonuçlarımız literatür verileriyle değerlendirildiğinde obezitenin genetik yönü açısından farklı sonuçlar sunmuştur. Bu durumun nedenleri arasında etnik farklılıkların polimorfizmlere etkisi, obezitenin poligenik karakteri ve hastalık patogenezinin çevreyle etkileşimi gösterilebilir. Nitekim bizim çalışmamızda örneklem grupları oluşturulurken bireylerin gıda alımı, fiziksel aktivite, uyku ve aile çevresi gibi obeziteyi etkileyen değişkenler göz önüne alınmamıştır. Bu faktörler ya doğrudan hastalığa neden olabilir ya da gen-çevre etkileşimine katkıda bulunabilirler (Wang ve ark, 2012).

Diğer taraftan, yapılan bazı çalışmalarda obez alt sınıflara göre gruplama yapıldığında SNP varyantları ile obezite arasındaki ilişkinin anlamlılığı değişebilmektedir. Buna göre; 32 obezite yatkınlık varyantıyla inceleme yapan Mägi ve arkadaşları (2013) *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi ile VKE arasında güçlü ilişki bulmuştur. Ancak obez alt gruplarına göre inceleme yapıldığında *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizminin 35-39.9 VKE aralığındaki bireylerde obeziteyle ilişkisiz, 40-44.9 VKE aralığındaki bireylerde obezite ile ilişkili olduğunu raporlamıştır (Mägi ve ark, 2013). Benzer şekilde, Avrupa popülasyonunda tanımlı 26 obezite riskli gen varyantını Meksika popülasyonunda inceleyen Mimila ve arkadaşları (2013), *FTO* geni rs9939609 polimorfizmi için obez sınıf 1-2 grubunda fark bulamazken, obez sınıf 3 grubunda fark bulmuştur (Mimila ve ark, 2013).

Bu bağlamda obezite gibi multifaktöryel hastalıklarda birçok farklı gen birbirleriyle ve çevreyle etkileşerek hastalığın oluşumuna ve seyrine katkıda bulunmaktadır. Nitekim *NEGR1* ve *TMEM18* genleri polimorfizmlerinin obezite patogenezinin katkılarına kesin olarak anlaşılabilmesi için farklı popülasyonlarda

daha fazla sayıda örneklem gruplarının çevresel etkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırmamızda, GWAS analizlerinde obeziteyle ilişkilendirilen *NEGR1* ve *TMEM18* gen polimorfizmleri, 172 obez ve 77 sağlıklı bireyde araştırılmıştır. Bu amaçla tüm çalışma grubunda *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmleri için genotipleme yapılmıştır. Elde edilen genotip dağılımları ve allel sıklıkları için obez olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca, rs2815752 ve rs6548238 polimorfizmleri genotiplerinin obezitenin fenotipik özellikleri olan antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri ile ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmamız, *NEGR1* ve *TMEM18* gen varyantları ile obezite arasındaki ilişkiyi Türk toplumunda ilk defa incelemesi yönüyle önemlidir.

- *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi için elde edilen verilere göre:
 - Genotip dağılımları ve allel frekansları bakımından obez olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığı,
 - Obez olgularda genotip dağılımlarına göre antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri açısından fark olmadığı gözlenmiştir.
- *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi bulguları literatür verileri ile karşılaştırıldığında:
 - Allel sıklıkları bakımından:
 - Risk alleli (A) sıklığı, literatür sonuçlarıyla uyumlu şekilde obez olgu grubunda sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.
 - Vaka/kontrol çalışma sonuçlarına göre en yakın değerler Yunan popülasyonunda gözlenmiştir.
 - Sadece obez olgu grupları üzerinde inceleme yapan çalışmalardan daha düşük değerler gözlenmiştir.
 - Sağlıklı bireyler üzerinde inceleme yapan çalışmalara göre farklı değerler gözlenmiştir.

- Genotip dağılımları bakımından:
 - Homozigot risk allel genotipi (AA), obez olgu grubunda, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.
 - Homozigot risk allel genotipi (AA) hem obez olgu grubunda hem de kontrol grubunda literatüre göre (Japon ve Çin populasyonları hariç) yüksek bulunmuştur.
- *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi için elde edilen verilere göre:
 - Genotip dağılımları ve allel frekansları bakımından obez olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığı,
 - Obez olgularda genotip dağılımlarına göre antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri açısından boy, vücut sıvı toplamı, vücut sıvı oranı, vücut yağ oranı ve yağsız kitle parametrelerinde fark gözlenmiştir. Diğer taraftan, VKE, ağırlık, bel-kalça oranı ve toplam yağ kitlesi parametrelerinde fark gözlenmemiştir.
- *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi bulguları literatür verileri ile karşılaştırıldığında:
 - Allel sıklıkları bakımından:
 - Risk alleli (C) sıklığı, literatür sonuçlarına zıt şekilde obez olgu grubunda sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuştur.
 - Vaka/kontrol çalışma sonuçlarına göre en yakın değerler Yunan populasyonunda gözlenmiştir.
 - Sadece obez olgu grupları ya da sağlıklı birey grupları üzerinde inceleme yapan çalışmalarda daha yüksek değerler gözlenmiştir.
 - Genotip dağılımları bakımından:
 - Homozigot risk allel genotipi (CC), obez olgu grubunda, kontrol grubundan düşük bulunmuştur.
 - Homozigot risk allel genotipi (CC) hem obez olgu grubunda hem de kontrol grubunda literatüre göre düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda *NEGRI* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmleri ile araştırma populasyonumuzdaki obezite hastaları arasında genotip dağılımları ve allel sıklıkları açısından ilişki bulunmamıştır.

Obezitedeki “kayıp kalıtım” olarak tanımlanan genetik bileşenlerin belirlenmesiyle daha etkin ve toplumlara yönelik özel tanımlamalar mümkün olacaktır. Bu bağlamda farklı etnik topluluklarda yapılan incelemeler önemlidir. Nitekim, bizim çalışmamız da her iki polimorfik gen varyantı ile obezite arasındaki ilişkinin Türk toplumunda ilk defa değerlendirilmesi yönüyle literatüre katkı sunmaktadır. Ancak obezite genetiğinin aydınlatılması için gelecekte yapılacak çalışmalarda bazı hususların dikkate alınması önerilir.

Bunlar:

- Obez olgu grubunun alt sınıflara ayrılması,
- Aynı gen bölgelerinde farklı SNP varyantlarıyla çalışmaların genişletilmesi ve gen fonksiyonuna etkilerinin değerlendirilmesi,
- İncelenen *NEGRI* ve *TMEM18* gen bölgelerinin gerek hücreye gerekse organizmaya ait fonksiyonel etkilerinin obezite açısından aydınlatılması,
- Gen-çevre etkileşimini değerlendiren sınıflandırma parametrelerinin oluşturulması,
- Obezite genetiğinde etkili olduğu düşünülen diğer aday gen bölgeleri ve SNP'lerin farklı populasyon ve daha fazla örneklem gruplarında çalışılmasıdır.

ÖZET

Obezite dünyanın birçok bölgesinde epidemik oranlara ulaşmış kompleks bir hastalıktır. Hastalık patogeneğinde bireyin genetik altyapısı ve çevresel faktörler birlikte görev alır. Genetik çalışmalar, obezitede kalıtımın etkisi, belirli genlerin ve bunlara ait varyasyonların ırk, coğrafi bölge/ülke orjine bağlı ilişkilerini ortaya koymuştur. Son 10 yılda kullanıma giren Genom Ölçekli İlişkilendirme çalışmalarıyla (Genome Wide Association Studies, GWAS) vücut kütlesi ve obeziteyle ilişkili 50'den fazla aday gen tanımlanmıştır. Ancak söz konusu aday genlerin obeziteye ilişkin fonksiyonel mekanizmaları ve farklı popülasyonlardaki verileri yetersizdir.

Bu çalışmada, GWAS analizlerinde obeziteyle ilişkilendirilen *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmleri ile Afyonkarahisar ilindeki obezite hastaları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamız bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Polimorfizmler obezite teşhisi konmuş erkek(53)ve kadın (119) toplam 172 obez hastada (VKE ≥ 30 kg/m², Ortalama VKE: $36,7 \pm 5,8$) ve erkek(37)ve kadın (40) toplam 77 sağlıklı bireyde (VKE < 25 kg/m², Ortalama VKE: $21,9 \pm 2,2$) genotiplenmiştir. Genotiplendirme eş zamanlı PCR yöntemi ile yapılmıştır. Vücut kompozisyonu biyoelektrik impedans analizi ile belirlenmiştir.

Çalışmamızda *NEGR1* geni rs2815752 polimorfizmi genotip dağılımı olgu grubunda %53.5 AA, %37.2 AG, %9.3 GG ve kontrol grubunda %49.4 AA, %42.9 AG, %7.8 GG olarak bulundu. Obez olgu grubunda G allel frekansı %27.9 ve A allel frekansı %72.1, kontrol grubunda G allel frekansı %29.2 ve A allel frekansı %70.8 olarak belirlendi. *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmi genotip dağılımı obez olgu grubunda %59.9 CC, %35.4 TC, %4.7 TT ve kontrol grubunda %63.6 CC, %31.2 TC, %5.2 TT olarak bulundu. Obez olgu grubunda T allel frekansı %22.4 ve C allel frekansı %77.6, kontrol grubunda T allel frekansı %21.9 ve C allel frekansı %79.2 olarak belirlendi. *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmlerinin allel ve genotip frekansları açısından kontrol ve obez olgu grubu arasında fark bulunmadı. Rs2815752 polimorfizmi için obez olgularda antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerleri açısından fark bulunmadı. Rs6548238 polimorfizmi için obez olgularda antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon değerlerinden boy (p=0,020), vücut sıvı toplamı (p=0,017), vücut sıvı oranı (p=0,024), vücut yağ oranı (p=0,006) ve yağsız kitle (p=0,021) parametrelerinde fark bulundu.

Sonuç olarak; çalışma grubumuzda obezite hastalığı ile *NEGR1* geni rs2815752 ve *TMEM18* geni rs6548238 polimorfizmleri arasında bir ilişki olmadığı belirlendi.

Anahtar kelimeler: VKE; NEGR1; TMEM18; Obezite; Polimorfizm

SUMMARY

Obesity is a complex disorder which has reached epidemic proportions in many parts of the world. It is collectively determined by genes and environmental factors. Genetic studies have demonstrated a high heritability for obesity and established associations of certain candidate genes and their variations with respect to race, geographical location/country of origin. The subsequent application of genome wide association studies (GWAS) in the last decade have identified more than 50 genetic loci associated with body mass and obesity. However, functional mechanisms and different ethnic background datas of these loci are almost naive with regard to obesity.

In this study, previously reported *NEGR1* gene rs2815752 and *TMEM18* gene rs6548238 GWAS single nucleotide polymorphisms (SNPs) were investigated for association in a sample of obesity patients who reside in Afyonkarahisar province.

This was a case-control study. Polymorphisms were genotyped in 172 obese patients (men=53 and women=119) with a BMI ≥ 30 kg/m² (Body Mass Index, mean:36,7 \pm 5,8) and 77 healthy controls (men=37 and women=40) with a BMI < 25 (mean: 21,9 \pm 2,2). Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. Body composition was established with bio-electrical impedance analysis.

According to obtained results, distribution of rs2815752 genotype frequencies in obese group were 53.5% for AA, 37.2% for AG and 9.3% for GG, in control group were 49.4% for AA, 42.9% for AG and 7.8% for GG. G and A allele frequencies in obese patients were 27.9% and 72.1% respectively, in controls 29.2% and 70.8% respectively. Distribution of rs6548238 genotype frequencies in obese group were 59.9% for CC, 35.4% for TC and 4.7% for TT, in control group were 63.6% for CC, 31.2% for TC and 5.2% for TT. T and C allele frequencies in obese patients were 22.4% and 77.6% respectively, in controls 21.9% and 79.2% respectively. There were no significant differences between obese and controls in terms of allele and genotype frequencies of *NEGR1* gene rs2815752 and *TMEM18* gene rs6548238 polymorphisms. Also there were no significant differences among obese patients with regard to anthropometric measurements and body composition parameters for rs2815752 polymorphism. However, several significant differences were found for rs6548238 polymorphism with regard to anthropometric measurements and body composition. These were height (p=0.020), body fluid amount (p=0.017), body fluid percentage (p=0.024), body fat percentage (p=0.006) and fat-free mass (p=0.021).

Consequently, there is no association with obesity in our study group for *NEGR1* gene rs2815752 and *TMEM18* gene rs6548238 polymorphisms.

Keywords: BMI; NEGR1; TMEM18; Obesity; Polymorphism

KAYNAKLAR

- ALBAYRAK, O , PUTTER, C., VOLCKMAR, A.L., CICHON, S., HOFFMANN, P., NOTHEN M.M., JOCKEL K.H., SCHREIBER, S., WICHMANN, H.E., FARAONE, S.V., NEALE, B.M., HERPERTZ-DAHLMANN, B., LEHMKUHL, G., SINZIG, J., RENNER, T.J., ROMANOS, M., WARNKE, A., LESCH, K.P., REIF, A., SCHIMMELMANN, B.G., SCHERAG, A., HEBEBRAND, J., HINNEY, A. (2013). Common Obesity Risk Alleles in Childhood Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet Part B*, 162B:295–305.
- ALMÉN, M.S., JACOBSSON, J.A., SHAIK, J.H., OLSZEWSKI, P.K., CEDERNAES, J., ALSI, J., SREEDHARAN, S., LEVINE, A.S., FREDRIKSSON, R., MARCUS, C., SCHIÖTH, H.B. (2010). The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC Medical Genetics*, 11:58.
- ASHRAFI, K. Obesity and the regulation of fat metabolism (2007), WormBook, ed. The C. elegans Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.130.1, “1-20 pp”
- ASLIBEKYAN, S., ANB, P., FRAZIER-WOOD, A.C., KABAGAMBE, E.K., IRVIN M.R., STRAKA, R.J., TIWARI, H.K., TSAI, M.Y., HOPKINS, P.N., BORECKI, I.B., ORDOVAS, J.M., ARNETT, D.K. (2013). Preliminary evidence of genetic determinants of adiponectin response to fenofibrate in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 23:987-994.
- BAUER, F., ELBERS, C.C., ADAN, R.A., LOOS, R.J., ONLAND-MORET, N.C., GROBBEE, D.E. VLIET-OSTAPTCHOUK, J.V.V., WIJMENGA, C., SCHOUW, Y.T.V.D. (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference1–3. *Clin Nutr*, 90:951–959.
- BERNHARD, F., LANDGRAF, K., KLÖTING, N., BERTHOLD, A., BÜTTNER, P., FRIEBE, D., KIESS, W., KOVACS, P., BLÜHER, M., KÖRNER, A. (2013). Functional relevance of genes implicated by obesity genome-wide association study signals for human adipocyte biology. *Diabetologia*, 311–322.

- BOENDER, A.J., ROZEN, A.J.V., ADAN, R.A.H. (2012). Nutritional State Affects the Expression of the Obesity-Associated Genes *Etv5*, *Faim2*, *Fto*, and *Negr1*. *Obesity*, 20:2420–2425.
- BOENDER, A.J., GESTEL, M.A.V., GARNER, K.M., LUIJENDIJK, M.C.M., ADAN, R.A.H. (2014). The obesity-associated gene *Negr1* regulates aspects of energy balance in rat hypothalamic areas. *Physiol Rep*, 2 (7):1-9.
- BÖTTCHER, Y., KÖRNER, A., KOVACS, P., KIESS, W. (2011). Obesity genes: implication in childhood obesity. *Pediatrics and Child Health*, 22:1.
- BRANDYS, M.K., ELBURG, A.A.V., LOOS, R.J.F., BAUER, F., HENDRIKS, J., SCHOUW, Y.T.V.D, ADAN, RA.H. (2009). Are Recently Identified Genetic Variants Regulating BMI in the General Population Associated With Anorexia Nervosa? *Am J Med Genet Part B*, 695–699.
- BRAY, G., BOUCHARD, C. (2004). Handbook of Obesity Clinical Applications Classification. Marcel Dekker, New York, 2nd Ed., Chapter 1.
- BRAY, G.A., BOUCHARD, C. (2014). Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 3rd Ed.
- CALTON, M., VAISSE, C. (2009). Narrowing down the role of common variants in the genetic predisposition to obesity. *Genome Medicine*, 31-35.
- CENA, G., TURCONI, H. (2007). Epidemiology of Obesity. *Obesity Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 3-21pp.
- CLÉMENT, K. (2008). Genetics of human and rodent body. *Neurobiology of Obesity*. Cambridge University Press, New York, 20-52pp.
- COENEN, K., SHARON, K., SABINA, G., MARY, D., THOMAS, M., SHARI, B. (2011). Genetic Risk Score Does Not Correlate with Body Mass Index of Latina Women in a Clinical Trial. *Clin Transl Sci.*, 4(5):323–327.
- COTSAPAS, C.H., ELIZABETH, S., IDA, H., DANIELLE, G., RADU, D., PEK, L., CHRISTINE, S., EUGENE, C., DANIEL, K., MARC, R., BENJAMIN, V., BENJAMIN, N., ERIC, S., JOEL, H., LEE, K., MARK, D. (2009). Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity. *Human Molecular Genetics*, 18(18):3502–3507.
- CROTEAU-CHONKA, D., AMANDA, M., ETHAN, L., NANETTE, L., LINDA, A., LESLIE, L., KAREN, M. (2011). Genome-wide association study of

anthropometric traits and evidence of interactions with age and study year in Filipinowomen. *Obesity (Silver Spring)*, 19(5):1019–1027.

CUYPERS, K., FRANS, R.L., KIRSTI, K., BETTINA, K., PAL, R., TURID, L.H. (2012). Obesity-Susceptibility Loci and Their Influence on Adiposity-Related Traits in Transition from Adolescence to Adulthood - The HUNT Study. *PLoS ONE*, 7(10):1-8.

DELAHANTY, L., QING, P., KATHLEEN, J., KAROL, W., JEANNE, M., ALAN, S., STEVEN, K., WILLIAM, K., JOSE, F., PAUL, F. (2012). Genetic Predictors of Weight Loss and Weight Regain After Intensive Lifestyle Modification, Metformin Treatment, or Standard Care in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 35:363–366.

DENNIS, E., NEDA, J., MEREDITH, B., NICHOLUS W, DERREK H, OMID K, TALIA N, KATIE M, GREIG I.D.Z., GRANT M, NICHOLAS M, ARTHUR T, MARGARET W, PAUL T. (2014). Obesity gene NEGR1 associated with white matter integrity in healthy young adults. *NeuroImage*, 102:548–557.

DOĞAN, N., DILEK, T., SERAP, D. Doğan ve ark, N. D. (2011). Afyonkarahisar İlinde Obezite Prevalansı ve İlgili Risk Faktörleri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 122-132.

DUBERN T, BEATRICE P. (2007). Genetics of Obesity . *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease* G. F. Braunschweig, Humana Press, 169-187pp.

ELKS, C., RUTH, L., STEPHEN S, CLAUDIA L, SUSAN R, NICHOLAS T, ANDREW N, GEORGE D S, DAVID D, NICHOLAS W, KEN O. (2010). Genetic Markers of Adult Obesity Risk Are Associated with Greater Early Infancy Weight Gain and Growth. *PLoS Med*, 1-8.

ELKS, R.L., REBECCA, H., ANDREW, W., ANDREW, W., NICHOLAS, W., DIANA, K., KEN, O. (2012). Adult obesity susceptibility variants are associated with greater childhood weight gain and a faster tempo of growth: the 1946 British Birth Cohort Study1–3. *Am J Clin Nutr*, 1150–1156.

ELKS, C., JOHN, P., PATRICK S, DANIEL C, NORA F, CHUNYAN H, KATHRYN L, JENNY V, ANDRÉ U, ELISABETH W, JOANNE M, KEN O, ANNA M. Elks ve ark., C. J. (2010). Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nature Genetics*, 42:1077-1085.

- ENSEMBL. (2016a). [http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:72346257-72347257;v=rs2815752;vdb=variation;vf=2087559] Erişim tarihi: 25 2 2016.
- ENSEMBL. (2016b). [http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000172260;r=1:71395940-72282734] Erişim tarihi: 25 2 2016.
- EWENS, K., MICHELLE J, WENDY A, DOUGLAS S, MARGRIT U, ANDREA D, RICHARD L, ANGELA C, RICARDO A, RICHARD S, MARK G, JEROME S. (2011). FTO and MC4R Gene Variants Are Associated with Obesity in Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS ONE*, 6(1):1-6.
- FALL, T., INGELSSON, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382:740–757.
- FESINMEYER, M.D., NORTH, KE, RITCHIE, MD, LIM U, FRANCESCHINI N, WILKENS LR, GROSS MD, BŮŽKOVÁ P, GLENN K, MATISE TC, CHEN CTL, HOWARD BV, KOLONEL LN, HENDERSON BE, MONROE KR, CRAWFORD DC, HINDORFF LA, BUYSKE S, HAIMAN CA, MARCHAND L LE, PETERS U. (2013). Genetic risk factors for body mass index and obesity in an ethnically diverse population: results from the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Study. *Obesity*, 21(4):1-21.
- FIELD, B., CAROLINE, S., STEPHEN, B. (2008). Introductory chapter, *Neurobiology of Obesity*. Cambridge University Press.
- FOX C, YONGMEI L, CHARLES W, MARY F, ALBERT S, NANCY H, KURT L, ANDREW J, DANIELLE G, LENORE L, MELISSA G, JEFFREY C, TAMARA H, ADRIENNE C, INGRID B. (2012). Genome-Wide Association for Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Reveals a Novel Locus for Visceral Fat in Women. *PLoS Genet*, 1-14.
- FUNATSU N, SEIJI M, HARUKO K, MASAKI S, KAZUSHIGE H, YASUHISA E, YOSHIHIRO S, SHOHEI M. (1999). Characterization of a Novel Rat Brain Glycosylphosphatidylinositolanchored Protein (Kilon), a Member of the IgLON Cell Adhesion Molecule Family. *J. Biol. Chem.*, 274:8224-8230.
- GARVER, W., SARA N, DIANA G, JOSEPH C, DAVID J, RANDALL H, ROBERT O. (2013). The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr*, 8:271–287.

- GENECARDS. (2016a). [<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TMEM18&keywords=GC02M000660>] Erişim tarihi: 27 2 2016.
- GENECARDS. (2016b). [<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NEGR1&keywords=negr1>] Erişim tarihi: 25 2 2016.
- GILMAN, S. (2010). *Obesity*. Oxford University Press Inc., New York.
- GRAFF, M., PENNY, G., UNHEE, L., JAY, F., SHELLY, L, MEGAN F, LUCIA H, TARA M, DANA C, CHRISTOPHER H, ULRIKE P, KARI N. (2013). The Influence of Obesity-Related Single Nucleotide Polymorphisms on BMI Across the Life Course The PAGE Study. *Diabetes*, 62:1763–1767.
- GRANT, S. (2014). Genetics of Childhood Obesity. *The Genetics of Obesity*, Philadelphia, SPRINGER, 71-93pp.
- GRUNDY, S. (2007). Prevention and Management of Dyslipidemia and the Metabolic Syndrome in Obese Patients. *Handbook of Obesity Prevention*, Philadelphia, SPRINGER, 119pp.
- GUINHOUYA, B. (2011). The Importance of Physical Activity in a Lofty Pediatric Obesity Context. *Childhood Obesity: Risk Factors, Health Effects and Prevention*, Nova Science Publishers, New York, 1-23pp.
- GUNNARSDOTTIR, T., RENEE, R., JOHN, J., JAMES, H. (2014). Leisure-Time Physical Activity and Obesity. *Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*, Taylor&Francis Group, Boca Raton, 385-397pp.
- GUTIERREZ-AGUILAR, R., DONG-HOON, K., STEPHEN, W., RANDY, S. (2011). Expression of New Loci Associated With Obesity in Diet-Induced Obese Rats: From Genetics to Physiology. *Obesity*, 20:306–312.
- HAFLER, B.P., CHOI, M.Y., RAMESH, A., SHIVDASANI, R., DAVID H. (2008). Expression and function of Nkx6.3 in vertebrate hindbrain. *Brain Res.*, 1222:42–50.
- HASHIMOTOA, T., MAYUMI, Y.B., SHOHEI, M., TOSHIHIRO, N., SEIJI, M. (2008). IgLON cell adhesion molecule Kilon is a crucial modulator for synapse number in hippocampal neurons. *Brain Research*, 1-11.
- HAUPT, A., CLAUS, T., MARTIN, H., FAUSTO, M., JÜRGEN, M., FRITZ S, NORBERT S, ANDREAS F, HANS-ULRICH H, HARALD S. (2010). Novel Obesity Risk Loci Do Not Determine Distribution of Body Fat Depots: A Whole-body MRI/MRS study. *Obesity*, 18:1212–1217.

- HERRERA, B., LINDGREN, C. (2010). The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep*, 10:498–505.
- HERRERAA, B., SARAH, K., CECILIA, L. (2011). Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*, 69:41–49.
- HESTER, J.M., WING, M.R., LI J, PALMER ND, XU J, HICKS PJ, ROH BH, NORRIS JM, WAGENKNECHT LE, LANGEFELD CD, FREEDMAN BI, BOWDEN DW. (2012). Implication of European-derived adiposity loci in African Americans. *International Journal of Obesity*, 465–473.
- HINNEY, A., ANNA, V., JOCHEN, A. Hinney Anke, A. V. (2014). Genes and the hypothalamic control of metabolism in humans. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28:635–647.
- HINNEY, A., VOGEL, C., JOHANNES, H. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19:297-310.
- HOED, M., ULF, E., SØREN B, ANDERS G, ZHAO J.H., SHARP, S., ONG K., WAREHAM, N., LOOS, R. (2010). Genetic Susceptibility to Obesity and Related Traits in Childhood and Adolescence. *Diabetes*, 59:2980–2988.
- HOED, M., LOOS, R. (2014). Genes and the Predisposition to Obesity. G. B. Bouchard içinde, *Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 105-121pp.
- HOLZAPFEL, C., HARALD, G., CORNELIA, H., SIMONE, W., BEATE, F., ANGELA, D., RÜCKERT, I.M., HINNEY, A., HEBEBRAND, J., WICHMANN, E., HAUNER, H., ILLIG, T., HEID, I. (2010). Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12 462 subjects from MONICA/KORA. *Int J Obes (Lond)*, 34(10):1538–1545.
- HONG, K.W., OH, B. (2012). Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population. *International Journal of Obesity*, 36:1127-1130.
- HONG, E., PARK, P.J.W. (2012). Sample Size and Statistical Power Calculation in Genetic Association Studies. *Genomics & Informatics*, 10:117-122.
- HOTTA, K., NAKAMURA, M., NAKAMURA, T., MATSUO, T., NAKATA, Y., KAMOHARA, S., KAMATANI, N., NAKAMURA, Y. (2009). Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 54:727–731.

- HUXLEY, V., WHITLOCK, E. (2014). Obesity and Mortality Rates, *Handbook of Obesity Volume 1: Epidemiology, Etiology and Physiopathology*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 105-121pp.
- JAASKELAINEN, A., SCHWAB, U., KOLEHMAINEN, M., KAAKINEN, M., SAVOLAINEN, M., FROGUEL, P., CAUCHI, S., JARVELIN, M.R. LAITINEN, J. (2013). Meal Frequencies Modify the Effect of Common Genetic Variants on Body Mass Index in Adolescents of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *PLoS ONE*, 8(9):1-7.
- JAMES, P., GILL, T. (2004). Prevention of Obesity, *Handbook of Obesity*. Marcel Dekker, New York, 75-147pp.
- JARICK, I., VOGEL, C., SCHERAG, S., SCHAFER, H., HEBEBRAND, J., HINNEY, A., SCHERAG, A. (2011). Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Human Molecular Genetics*, 20:840–852.
- JOHNSON, L., JEBB, S. (2009). Lifestyle determinants of obesity. A. H. Kumar içinde, *Obesity and Diabetes*, John Wiley & Sons, 31-47pp.
- JURVANSUU, J., GOLDMAN, A. (2011). Obesity Risk Gene TMEM18 Encodes a Sequence-Specific DNA-Binding Protein. *PLoS ONE*, 6:1-9.
- JURVANSUU, J., ZHAO, Y., LEUNG, D., BOULAIRE, J., YU Y.H., AHMED, S., WANG, S. (2008). Transmembrane Protein 18 Enhances the Tropism of Neural Stem Cells for Glioma Cells. *Cancer Res*, 68(12):4618-4622.
- KAHALI, B., SPELIOTES, E. (2014). Genetic Pleiotropies of Obesity. *The Genetics of Obesity*, Springer, 93-113pp.
- KAUR, P., TAN, J.R., KAROLINA, S., SEPRAMANIAMA, S., ARMUGAM, A., HWONG P., JEYASEELAN, K. (2016). A long non-coding RNA, BC048612 and a microRNA, miR-203 coordinate the gene expression of neuronal growth regulator 1 (NEGR1) adhesion protein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1863:533–543.
- KIM, H., HWANG, J.S., LEE, B., HONG, J. (2014). Newly Identified Cancer-Associated Role of Human Neuronal Growth Regulator 1 (NEGR1). *Journal of Cancer*, 5(7):598-608.
- KONG, X., ZHANG, X., ZHAO, Q., HE, J., CHEN, L., ZHAO, Z., LI Q, GE J, CHEN G, GUO X, LU J, WENG J, JIA W, JI L, XIAO J, ZHONGYAN SHAN, JIE LIU, HAOMING TIAN, QIUHE JI, DALONG ZHU. Kong ve

- ark, X. X. (2014). Obesity-Related Genomic Loci Are Associated with Type 2 Diabetes in a Han Chinese Population. *PLoS ONE*, 1-9.
- KUCZMARSKI, R. (2007). What is Obesity? Definitions Matter. *Handbook of Obesity Prevention*, Springer, Philadelphia, 25-45pp.
- KUZAWA, C., GLUCKMAN P., HANSON M. (2007). Developmental Perspectives on the Origins of Obesity. *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*, Humana Press, 207-221pp.
- LAWLOR, D., SMITH, G., MARTIN, R. Perinatal and Infant Determinants of Obesity. *Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents*, Springer, 311-329pp.
- LAWRENCE V., CHOWDHURY, T. (2009). The genetics of human obesity. *Obesity and Diabetes*, John Wiley&Sons, 13-31pp.
- LEE, A., HENGSTLER, H., SCHWALD, K., BERRIEL M, LORETH D, KRETZ O, HAAS C, HRABE D.A.M., HERZIG S, BRUMMENDORF T, KLINGENSPOR M, RATHJEN F, ROZMAN J, NICHOL G. (2012). Functional Inactivation of the Genome-Wide Association Study Obesity Gene Neuronal Growth Regulator 1 in Mice Causes a Body Mass Phenotype. *PLoS ONE*, 7(7):1-14.
- LEMAS, D., KLIMENTIDIS, Y., WIENER, H., O'BRIEN, D., HOPKINS S, ALLISON D, FERNANDEZ J, TIWARI H, BOYER B. (2013). Obesity polymorphisms identified in genome-wide association studies interact with n-3 polyunsaturated fatty acid intake and modify the genetic association with adiposity phenotypes in Yup'ik people. *Genes Nutr*, 8:495–505.
- LENG, G., BROWN C.H., RUSSELL J.A. (1999). Physiological Pathways Regulating The Activity Of Magnocellular Neurosecretory Cells. *Progress in Neurobiology*, 57:625-655.
- LEWIS, C.M. (2002). Genetic association studies: Design, analysis and interpretation. *Briefings in Bioinformatics*, 146–153.
- LIU, C., YOUNG K, BRODY J, OLDEN M, WOJCZYNSKI M, REID J, SHAO Y, ZHOU Y, BOERWINKLE E, HEISS G, WAGENKNECHT L, MCKNIGHT B, BORECKI I.B., FOX C, NORTH K, CUPPLES A. (2014). Sequence Variation in TMEM18 in Association with Body Mass Index: The Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Circ Cardiovasc Genet.*, 344–349.

- LODGE, A.P., HOWARD M.R., MCNAMEE C.J., MOSS D.J. (2000). Co-localisation, heterophilic interactions and regulated expression of IgLON family proteins in the chick nervous system. *Molecular Brain Research*, 82:84-94.
- LOOS, R. (2012). Genetic determinants of common obesity and their value in prediction . *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 211–226.
- LOUWERS, Y., RAYNER N, HERRERA B, STOLK L, GROVES C, BARBER T, UITTERLINDEN A, FRANKS S, LAVEN J., MCCARTHY M. (2013). BMI-Associated Alleles Do Not Constitute Risk Alleles for Polycystic Ovary Syndrome Independently of BMI: A Case-Control Study. *PLoS ONE*, 9(1):1-7.
- LOW, F., GLUCKMAN P, HANSON M. (2014). Fetal and Early Postnatal Life Determinants of Adiposity. G. B. Bouchard içinde, *Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*, Taylor&Francis Group, 127-137pp.
- MAGGIE, N.G., TAM C, SO W Y, HO J, CHAN A, LEE H M, WANG Y, LAM V, CHAN J, MA R. (2010). Implication of Genetic Variants Near NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5/DGKG, GNPDA2, LIN7C/BDNF, MTCH2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, and KCTD15 with Obesity and Type 2 Diabetes in 7705 Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*, 2418–2425.
- MÄGI, R., MANNING S., YOUSSEIF, A., PUCCI, A., SANTINI, F., KARRA E, QUERCI G, PELOSINI C, MCCARTHY M, LINDGREN C, BATTERHAM R. (2013). Contribution of 32 GWAS-Identified Common Variants to Severe Obesity in European Adults Referred for Bariatric Surgery. *PLoS ONE*, 8(8):1-9.
- MCCORMACK, S., GRANT, S. (2013). Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes in African Americans. *Journal of Obesity*, 2013:1-12.
- MCCORMACK, S. (2014). Genetic Variation and Obesity Prior to the Era of Genome-Wide Association Studies, *The Genetics of Obesity*, Springer, 1-23pp.
- MEJÍA-BENÍTEZ, A., KLÜNDER-KLÜNDER, M., YENGO, LOIC., MEYRE, D., ARADILLAS, C., CRUZ, E., PÉREZ-LUQUE, E., MALACARA, J.M., GARAY, M.E., PERALTA-ROMERO, J., FLORES-HUERTA, S., GARCÍA-MENA, J., FROGUEL, P., CRUZ, M., BONNEFOND, A. (2013).

- Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Medical Genetics*, 14:21.
- MIMILA, P., VILLAMIL H, VILLALOBOS M, VILLARREAL T, ROMERO S, CONTRERAS B, GUTIERREZ R, BADILLO J, ALBAVERA L, ROMEROS C, CANIZALEZ, NAVARRO B, PEREZ F, ALONZO V. (2013). Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS ONE*, 8(8):1-9.
- MIYATA, S.K., TAGUCHIA S.M. (2003). Dendrite-Associated Opioid-Binding Cell Adhesion Molecule Localizes At Neurosecretory Granules in The Hypothalamic Magnocellular Neurons. *Neuroscience*, 122:169–181.
- MODBASE. (2016a). [https://modbase.compbio.ucsf.edu/modbase-cgi/model_details.cgi?queryfile=1456433142_1054&searchmode=default&displaymode=moddetail&referer=yes&snpflag=&] Erişim tarihi: 25 2 2016.
- MORENO, L., PIGEOT I., AHRENS W. (2011). Childhood Obesity: Etiology - Synthesis Part II, *Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents Prevalence and Etiology*. Springer, 483-493pp.
- NANNEY, M. (2007). Obesity Prevention During Preschool and Elementary School-Age Years, *Handbook of Obesity Prevention*, Springer, 419pp.
- NCBI. (2016a). [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=129787] Erişim tarihi: 27 2 2016.
- NCBI. (2016b) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/257194>] Erişim tarihi: 27 2 2016.
- OMIM. (2016a). [[http://omim.org/entry/613220?search=Transmembrane %20Protein%2018&highlight=proteinaceous%2018%20protein%20transmembrane](http://omim.org/entry/613220?search=Transmembrane%20Protein%2018&highlight=proteinaceous%2018%20protein%20transmembrane)] Erişim tarihi: 23 2 2016.
- OMIM. (2016b). [<http://omim.org/entry/613173?search=Neuronal%20growth%20regulator%201&highlight=regulator%20neuronic%201%20growth%20neuronal>] Erişim tarihi: 27 2 2016.
- ORKUNOGLU, F, HARMON B, GORDISH H, CLARKSON P, THOMPSON P, ANGELOPOULOS T, GORDON P, HUBAL M, MOYNA N, PESCATELLO L, VISICH P, ZOELLER R, HOFFMAN E, DEVANEY J. (2011). MC4R Variant Is Associated With BMI but Not Response to Resistance Training in Young Females. *Obesity (Silver Spring)*, 19(3):662–666.

- PALMER, T., LAWLOR D., HARBORD R, SHEEHAN N, TOBIAS J, TIMPSON N, SMITH D.G, STERNE J. (2011). Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors. *Statistical Methods in Medical Research*, 21(3):223–242.
- PALOU, A., BONET L, SERRA F, PICÓ C. (2011). Genetics and Nutrigenomics of Obesity, *Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents Prevalence and Etiology*, Springer, 253-291pp.
- PATERNOSTER, L., EVANS D, NOHR E.A., HOLST C., GABORIEAU V., TIMPSON N., SMITH G.D., SØRENSEN T. (2011). Genome-Wide Population-Based Association Study of Extremely Overweight Young Adults – The GOYA Study. *PLoS ONE*, 6(9):1-9.
- PÉRUSSE, L., RICE T, BOUCHARD C. (2014). Genetic Component to Obesity Evidence from Genetic Epidemiology, *Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*. Taylor & Francis Group, 91-105pp.
- PHELAN, S., BUTRYN M., WING R. (2007). Obesity Prevention During Adulthood. *Handbook of Obesity Prevention*, Springer, 489-515pp.
- PISCHEDDA, F., SZCZURKOWSKA J, CIRNARU M.D., GIESERT F, VEZZOLI E, UEFFING M, SALA C, FRANCOLINI M, HAUCK S, CANCEDDA L, PICCOLI G. (2013). A Cell Surface Biotinylation Assay to Reveal Membrane-associated Neuronal Cues: Negr1 Regulates Dendritic Arborization. *Molecular & Cellular Proteomics*, 733-748.
- PLAGEMANN, A., HARDER T, BRUNN M, HARDER A, ROEPKE K, ZISKA T, SCHELLONG K, RODEKAMP E, DUDENHAUSEN J. (2009). Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol*, 4963–4976.
- PROTEINMODELPORTAL. (2016). [http://www.proteinmodelportal.org/?pid=modelDetail&provider=SWISSMODEL&template=2rjmA&pmpuid=1000801486090&range_from=1&range_to=354&ref_ac=Q7Z3B1&mapped_ac=Q7Z3B1&zid=async] Erişim tarihi: 23 2 2016.
- RASK, M., JACOBSSON J, MOSCHONIS G, CHAVAN R, SIKDER N, ALLZE'N E, ALSIÖ J, CHROUSOS G, MANIOS Y, FREDRIKSSON R, SCHIÖTH H. (2012). Association of TMEM18 variants with BMI and waist circumference in children and correlation of mRNA expression in the PFC with body weight in rats. *European Journal of Human Genetics*, 192–197.

- RENSTROM, F., PAYNE F., NORDSTROM A., BRITO E., ROLANDSSON O., HALLMANS G., BARROSO I., NORDSTROM P., FRANKS P. (2009). Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden. *Human Molecular Genetics*, 18(8):1489–1496.
- ROHDE, K., KELLER M, KLÖS M, SCHLEINITZ D, DIETRICH A, SCHÖN M, GÄRTNER D, LOHMANN T, DREBLER M, STUMVOLL M, KOVACS P, BLÜHER M, BÖTTCHER Y. (2014). Adipose tissue depot specific promoter methylation of TMEM18. *J Mol Med*, 92:881–888.
- ROUSKAS, K., KOUVATSI, A., PALETAS, K., PAPAZOGLU, D., TSAPAS, A., LOBBENS, S., VATIN, V., DURAND, E., LABRUNE, Y., DELPLANQUE, J., MEYRE, D., FROGUEL, P. (2011). Common Variants in FTO, MC4R, TMEM18, PRL, AIF1, and PCSK1 Show Evidence of Association With Adult Obesity in the Greek Population. *Obesity*, 20:389–395.
- RUKH, G., SONESTEDT, E., MELANDER, O., HEDBLAD, B., WIRFALT, E., ERICSON, U., ORHO-MELANDER, M. (2013). Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmo Diet and Cancer Study. *Genes Nutr*, 8:535–547.
- RUSSO, P., LAURIA F, SIANI A. (2011). Genetic Factors. *Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents Prevalence and Etiology*. Springer .
- SAĞLIK BAKANLIĞI. (2016). *Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı*. [<http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=40>] Erişim tarihi: 15 2 2016.
- SANDHOLT, C., VESTMAR H.M.A., BILLE D.S., BORGLYKKE A., ALMIND K., HANSEN L., SANDBÆK A., LAURITZEN T., WITTE D., JØRGENSEN T., PEDERSEN O., HANSEN T. (2011). Studies of Metabolic Phenotypic Correlates of 15 Obesity Associated Gene Variants. *PLoS ONE*, 1-11.
- SATMAN, İ., YUMUK V., EREM C., BAYRAM F., BAHÇECİ M. (2016). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. [http://www.turkendokrin.org/files/file/OBEZITE_TTK_web.pdf] Erişim tarihi: 15 2 2016.
- SATMAN, İ. (2016). *Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*. [http://diyabet.gov.tr/content/files/bilimsel_arastirmalar/turdep_1_turdep_2.pdf] Erişim tarihi: 15 2 2016.
- SCHAFFER, M., BRAUER A.U., SAVASKAN N.E., RATHJEN F.G., BRUMMENDORF T. (2005). Neurotractin/kilon promotes neurite outgrowth

and is expressed on reactive astrocytes after entorhinal cortex lesion. *Mol. Cell. Neurosci.*, 29:580–590.

- SCHUTZ, Y., DULLOO, A. (2014). Resting Metabolic Rate, Thermic Effect of Food, and Obesity, *Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*, Taylor & Francis Group, 267-281pp.
- SCHWENK, R., VOGEL H., SCHURMANN A. (2013). Genetic and Epigenetic Control of Metabolic Health. *Molecular Metabolism*, 337-347.
- SEIDELL, J. (2014). Worldwide Prevalence of Obesity in Adults. *Handbook of Obesity, Epidemiology, Etiology, and Physiopathology* Taylor & Francis Group, 47-55pp.
- SILVERSTONE, T. (2005). Eating Disorders and Obesity: How Drugs Can Help.
- SPEAKMAN, R.J. (2013). Functional Analysis of Seven Genes Linked to Body Mass Index and Adiposity by Genome-Wide Association Studies: A Review . *Hum Hered*, 57–79.
- SPELIOTES, E.K., WILLER, C.J., BERNDT, S.I., MONDA, K.L., THORLEIFSSON, G., JACKSON, A.U., ALLEN, H.L., LINDGREN, C.M., LUAN, J., MÄGI, R., RANDALL, J.C. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet.*, 42(11):937–948.
- STETTLER, N. (2007). Obesity Risk Factors and Prevention in Early Life: Pre-Gestation through Infancy, *Handbook of Obesity Prevention A Resource for Health Professionals*, Springer, 403-429pp.
- STRING. (2016a). [http://string90.embl.de/newstring.cgi/show_network_section.pl] Erişim tarihi: 23 2 2016.
- STRING. (2016b).[http://string90.embl.de/newstring.cgi/show_network_section.pl] Erişim tarihi: 23 2 2016.
- TAKITA, J., CHEN Y., OKUBO J., SANADA M., ADACHI M., OHKI K., HAYASHI Y., OGAWA S. (2011). Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci*, 102:1645–1650.
- THOMSEN, M., DAHL, M., TYBJÆRG-HANSEN, A., NORDESTGAARD, B.G. (2012). 2-Adrenergic Receptor Thr164Ile Polymorphism, Obesity, and Diabetes: Comparison with FTO, MC4R, and TMEM18 Polymorphisms in More Than 64,000 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(6):1074–1079.

- THORLEIFSSON, G., WALTERS, G.B., GUDBJARTSSON, D.F., STEINTHORSDOTTIR, V., SULEM, P., HELGADOTTIR, A., STYRKARSDOTTIR, U., GREYARSDOTTIR, S., THORLACIUS, S. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat. Genet.*, 41:10-24.
- TREVOR, S. (2005). *How the Body Regulates Eating and Body Weight*. IOS Press.
- TUSSING, L., NGUYEN, V. Obesity and Micronutrient Deficiencies. *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*, Humana Press, 129-157pp.
- UNIPROT. (2016a). [<http://www.uniprot.org/uniprot/Q96B42#structure>] Erişim tarihi: 23 2 2016.
- UNIPROT. (2016b). [<http://www.uniprot.org/uniprot/Q7Z3B1>] Erişim tarihi: 27 2 2016.
- UTKU, H., KAYAR, S. (2013). Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1-8.
- VILLARROEL, C., GONZÁLEZ G.M., GORDILLO I, CARRILLO A.J, GARCÍA-HERRÁIZ, A, FLORES I, RODRÍGUEZ-LÓPEZ R GERVASINI G. (2015). Impact of NEGR1 genetic variability on psychological traits of patients with eating disorders. *The Pharmacogenomics Journal*, 15:278–283.
- WAALEN, J. (2014). The genetics of human obesity. *Translational Research*, 1-9.
- WAGNER, R., MACHICAO F, FRITSCHÉ A., STEFAN N., HARING H., STAIGER H. (2013). The genetic influence on body fat distribution. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 10:5-14.
- WALLEY, A.J., JACOBSON P, FALCHI M, BOTTOLO L, ANDERSSON JC, PETRETTO E, BONNEFOND A, VAILLANT E, LECOEUR C, VATIN V, JERNAS M, BALDING D, PETTENI M, PARK YS, AITMAN T, RICHARDSON S, SJOSTROM L, CARLSSON L.M.S., FROGUEL P. (2011). Differential coexpression analysis of obesity-associated networks in human subcutaneous adipose tissue. *International Journal of Obesity*, 36(1):1–11.
- WANG, J., MEI H., CHEN W, JIANG Y, SUN W, LI F, FU Q, JIANG F. (2012). Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. *International Journal of Obesity*, 36:542-547.

- WEBBER, J. (2009). Changing epidemiology of obesity – implications for diabetes, *Obesity and Diabetes* John Wiley & Sons, 1-13pp.
- WHEELER, E., HUANG N., BOCHUKOVA E., KEOGH J., LINDSAY S., GARG S., HENNING E., BLACKBURN H., LOOS R, WAREHAM N., O’RAHILLY S, HURLES M, BARROSO I, FAROOQI S. (2013). Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet.*, 45(5):513–517.
- WILLER, C.J., SPELIOTES, E.K., LOOS, R.J.F., LI, S., LINDGREN, C.M., HEID, I.M., BERNDT, S.I., ELLIOTT, A.L., JACKSON, A.U., LAMINA, C., LETTRE, G., LIM, N., LYON, H.N., MCCARROLL, S.A., PAPADAKIS, K., QI, L., RANDALL, J.C. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.*, 41(1):25–34.
- XI, B., TAKEUCHI F., MEIRHAEGHE A., KATO N., CHAMBERS J.C., MORRIS A.P., CHO Y., ZHANG W., MOHLKE K., KOONER J., SHU X., PAN H., TAI S., PAN H., WU Y., ZHOU D., CHANDAK G. (2014). Associations of genetic variants in/near body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, 702–710.
- ZEMEL, M.B., SHI H., DIRIENZO D.G.B., ZEMEL P.C. (2000). Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*, 1132–1138.

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Kamuran AVCI

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyomühendislik	Ege Üniversitesi	2011

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışmanı:

“Obez Bireylerde Transmembran Protein 18 (*TMEM18*) ve Sinirsel Büyüme Regülatörü 1 (*NEGR1*) Gen Polimorfizmlerinin Vücut Kitle Endeksi Üzerine Etkilerinin Araştırılması”

Danışman: Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Yabancı Dili: İngilizce

KPDS: 91 (Aralık 2010)

YDS: 86.25 (Eylül 2016)

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

1. Ayyildiz-Tamis D, Avcı K, Deliloglu-Gurhan S I. Comparative investigation of the use of various commercial microcarriers as a substrate for culturing mammalian cells. In Vitro Cell Dev Biol-Animal Published March, 50: 221-231, (2014). (*SCI EXPANDED*, DOI 10.1007/s11626-013-9717-y)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. M. Özdemir Erdoğan, T. Şule Çankaya, A. Murat Ulaşlı, S. Handan Yıldız1, E. S. Arıkan Terzi, T. Çavdar, K. Avcı, A. Yıldırım, M.Solak. “Ankilozan Spondilitli Hastalarda İnterlökin-23 Reseptör Geni rs11209032 Polimorfizminin İncelenmesi.” XI. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. Poster No:PS-384, 24-27 Eylül 2014, İstanbul.
2. M. Elmas, S. Handan Yıldız, K. Avcı, Z.Söylemez, K. Hekimler. “Ağır Hipoplastik sol kalp ve İskelet Displazisi’nin Eşlik Ettiği Trizomi 18 Olgusu.” XI. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. Poster No:PS-213, 24-27 Eylül 2014, İstanbul.
3. S. Handan Yıldız, S. Kurtgöz, T. Fıstık, M. Özdemir Erdoğan, S. Arıkan Terzi, K. Avcı, M. Yılmaz, M. Solak. “Üç Kuşakta X Kromozomu Delesyonu Saptanan Bir Aile.” XI. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. Poster No:PS-245, 24-27 Eylül 2014, İstanbul.
4. Z. Söylemez, F. Mutlu İçduygu, K. Avcı, A. Yıldırım, S. Kurtgöz, M. Elmas, S. Handan Yıldız. “Tekrarlayan Gebelik Kaybı veya İnfertilite Endikasyonu ile Başvuran Olgularda Kromozomal Heteromorfizmlerin Değerlendirilmesi.” XI. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. Poster No:PS-239, 24-27 Eylül 2014, İstanbul.